

Metoprolol kezelés dilatativ cardiomyopathiában

Dékány Miklós
Vándor László
Sereg Mátyás

Balogh Ildikó
Fiók János

METOPROLOL TREATMENT IN DILATED CARDIOMYOPATHY

Authors applied metoprolol for treating heart failure in with dilated cardiomyopathy. Patients were given digitalis, diuretics as well as ACE-inhibitor and vasodilator drugs. The grade of heart failure was according to NYHA classification in the mean 2.5 class. For assessing the effect of metoprolol clinical variables and results of non-invasive tests were evaluated and compared in 3 consecutive periods: 1) before starting metoprolol, 2) 2–4 weeks after reaching its definitive dose (short-term effect), 3) 3–6 months later (medium-term effect).

Early intolerance appeared in 3 patients; significant progression of heart failure in 2 and hypotension causing complaints in 1.

Evaluating the actually treated 17 patients clinical signs of heart failure (NYHA class) decreased, left ventricular ejection fraction improved, though not significantly in case of every considered variables, left atrial filling pressure decreased, exercise capacity did not alter, rate-pressure product decreased at rest and at low level of exercise as well.

The authors stress the significance of "up-regulation" of myocardial beta-1 receptors in the reduction of myocardial toxic catecholamin effect and myocardial oxygen demand as well as in the increase of myocardial blood supply. Referring to the data of the respective literature and to their own experiences the authors suggest metoprolol treatment in cases of dilated cardiomyopathy, where previous therapy did not prove to be efficient.

A szerzők 20 dilatativ cardiomyopathiás beteget kezeltek metoprolollal. A betegek szívelégtelensége NYHA beosztás szerint II–IV, az átlag 2,5 volt. A metoprolol kezelést előzőleg beállított digitális, diureticum, vasodilatator terápia mellett alkalmazták. Összehasonlították a szer alkalmazása előtti és végleges adagjának elérése után 2–4 héttel (rövidtávú hatás), valamint 3–6 hónappal (középtávú hatás) nyert klinikai és noninvazív adatokat.

Három esetben korai intolerancia lépett fel: fokozódó szívelégtelenség (2 beteg), ill. panaszt okozó hypotonia (1 beteg). Az aktuálisan kezelt 17 beteg vizsgálati paramétereinek átlagos változását értékelve, a szívelégtelenség klinikai jeleinek szignifikáns mérséklődését, az ejectió funkciós paraméterek kedvező, bár nem minden esetben szignifikáns változását, a becsült bal pitvari töltőnyomás csökkenését észlelték. A kedvező változások rendszerint csak a középtávú kezelési periódusban jöttek létre, ill. érték el szignifikáns mértéket.

A szer hatásaként a cardialis beta-1 receptorok „down-regulációja”, a toxikus myocardialis catecholamin hatás, valamint a szívizom oxigénigénye csökken, ugyanakkor a szívizom vérellátása javul.

A szerzők az irodalmi adatok és saját tapasztalataik alapján – elsősorban kardiológiai centrumokban – javasolják a metoprolol kezelés megkísérlését dilatativ cardiomyopathiában, ha a korábbi kezelés ellenére súlyos szívelégtelenség észlelhető.

Correspondence:

Miklós Dékány, MD.
Postgraduate Medical School
2nd Clinic of Medicine
1389 Budapest, P. O. Box 112., Hungary

Levelezési cím:

dr. Dékány Miklós
Orvostovábbképző Egyetem
II. Belgyógyászati Klinika
1389 Budapest, Pf. 112

heart failure, dilated cardiomyopathy,
non-invasive investigations, metoprolol

szívelégtelenség, dilatativ cardiomyopathia,
non-invazív kardiologia vizsgálatok, metoprolol

Szívelégtelenségben szenvedő beteget béta-receptor blokkoló szerrel kezelni még ma is szokatlan gondolatnak tűnhet, pedig 15 éve már, hogy svéd szerzők kedvező tapasztalatokról számoltak be: hét dilatativ cardiomyopathiában szenvedő beteget metoprolollal kezelve 1 éves megfigyelés során a panaszok mérséklődését, a nyugalmi bal kamra funkciós paraméterek és a terhelhetőség javulását észlelték (1). A későbbiekben ez a munkacsoport, valamint más szerzők, nagyobb betegszám és hosszabb megfigyelési idő mellett is hasonló eredményre jutottak (2-9), sőt betegek túlélésének javulását is észlelték (10-13). Az összegyűlt adatok tehát – bár a fenti eredmények, vagy az alacsony betegszám, vagy a kontrollcsoport hiánya miatt nem bizonyító értékűek – amellet szólnak, hogy új fegyver került a kezünkbe. A még fennálló kétségek eloszlatása az USA-ban jelenleg folyó randomizált multicentrikus vizsgálatról várható (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Study, MDC). A tanulmány befejezésének tervezett időpontja 1992 (12-14).

A döntő többségükben kedvező hatásról beszámoló közlemények bátorítottak fel bennünket arra, hogy dilatativ cardiomyopathiában szenvedő beteget metoprolollal kezeljünk.

Betegek

Vizsgálatainkat 1989. szeptember 1. és 1990. augusztus 31. között 20 dilatativ cardiomyopathiában szenvedő betegen, 2 nőn és 18 férfin [átlagélekoruk 45 ± 9 (36-66) év] végeztük. A dilatativ cardiomyopathia diagnózisa 15 esetben klinikai valamint egyértelmű anamnesztikus és non-invasív (elsősorban echokardiográfiás) vizsgálati adatokon, 5 esetben szívkatéterezéssel is (jobb és bal szívfél katéterezés és (koronarográfia) alapult. Minden betegünknek sinus ritmusa volt.

Besorolási kritérium a 45%-nál kisebb bal kamrai ejectios fractio (angiográfia és/vagy echokardiográfia), a 15 mm-t meghaladó mitralis E-pont – septum távolság (E-IVS) és a 60 mm-nél nagyobb bal kamrai végdiastolés átmérő (M-mód echokardiográfia) – valamint a bal kamrai diffúz hypokinesis volt. Az AV-blockban, idült obstructív légzőszervi betegségben szenvedőket, valamint a fél évnél rövidebb anamnézisű betegeket a tanulmányból kizártuk.

A metoprolol kezelést megelőzően betegeink NYHA szerinti, funkcionális stádiuma II-IV (átlagosan $2,5 \pm 0,60$) volt. A megelőző 3 hónapban mindegyikük klinikai állapota stabilis volt. A vizsgálat kezdetekor minden beteg tartós diureticum (Furosemid tbl.) kezelésben részesült, digitalist (Digoxin, 0,125 mg/die) 15-en, valamilyen vasodi-

lator szert mind a 20-an kaptak (hármán dihydralazint, hatan captopril, tizenegyen dihydralazint és captopril is; a dihydralazin napi adagja 37,5-200 mg, a captoprilé 37,7-150 mg volt; $2 \times 2,6$ mg Nitromint R tbl-t 3 beteg a captopril, 2 beteg pedig a captopril + dihydralizin kezelés mellett kapott). A vizsgálat megkezdése előtti hónapban – a diureticum adag szükség szerinti kisfokú változtatásán kívül – a gyógyszeres kezelést nem módosítottuk.

Módszer

Három időpontban értékeltük a betegek klinikai és non-invasív vizsgálati adatait:

1. A metoprolol kezelés megkezdése előtt, majd
2. a végleges metoprolol dózis elérését követően, 2-4 hetes (rövidtávú) és
3. 3-6 hónapos (középtávú) kezelés után.

A metoprolol tartós adagja napi 20-50 mg volt (átlagosan 44 mg) – napi 2-3-szori osztásban –; 11 beteg kapott napi 50 mg-ot. A tartós adagot, a kezelést napi 2×5 vagy 2×10 mg-mal kezdve, 2-4 hét alatt fokozatosan értük el, miközben a betegek klinikai állapotát, vérnyomásuk és pulzusszámuk változását rendszeresen ellenőriztük. A készítmény az EGIS Betaloc tablettája (100 mg) volt, amelyből gyógyszerárunk készített kisebb hatóanyagtartalmú (5 és 10 mg) pilulákat.

A vizsgálat ideje alatt – eltekintve a diureticumok adagjának kisfokú módosításától – a többi gyógyszer dózisán nem változtattunk.

A metoprolol kezelést felfüggesztettük, ha a keringési elégtelenség klinikai tünetei jelentősen fokozódtak, panaszt okozó hypotoniát, bradycardiát vagy I. fokúnál súlyosabb AV-blockot tapasztaltunk. A végleges metoprolol dózis beállításáig, de legalább 3 hétig a betegek kórházban voltak.

Mindhárom vizsgálati időpontban értékeltük a NYHA szerinti funkcionális osztályt, a nyugalmi pulzusszámot, a systolés és diastolés vérnyomást, egyes non-invasív (polímechanokardiográfiás, echokardiográfiás és radionuclid ventrikulográfiás) bal kamra funkciós jellemzőket és a maximális terhelési kapacitást. Részletezve a fentieket, az alábbi polímechanokardiográfiás jellemzőket határoztuk meg: a contractilitásra jellemzőnek tartott nC-II-t (az izovolumetriás contractio periodus alatt maximális contractio sebesség norma-

dr. Dékány Miklós
dr. Nyolcas Noémi
dr. Fiók János
Orvostovábbképző Egyetem
II. Belgyógyászati Klinika
dr. Vándor László
Országos Kardiológiai Intézet
Belgyógyászati Osztály
dr. Sereg Mátyás
Szent György Kórház
Belgyógyászati Osztály
Székesfehérvár
dr. Balogh Ildikó
Orvostovábbképző Egyetem
Radiológiai Klinika
Érkezett: 1991. augusztus 18.
Előadva: 1991. október 4.

lizált értéke) (15), a PEP/LVET-t, a bal pitvari töltőnyomás becslésére a cR (protodiastolés telődés időtartama) és a PIVCP/IVRP (a preizovolumetriás contractiós periódus és az izovolumetriás relaxációs periódus hányadosa értékeket. Az utóbbi módszert korábban részletesen ismertették, ill. ismertettük (16, 17). Az echokardiográfiás paraméterek közül a következőket értékeltük: a bal pitvar átmérőjét, a bal kamrai végsystolés és végdiastolés átmérőt, az E-IVS távolságot. Kiszá-

mítottuk a Quinones formula szerinti ejectios fractiot (EF) (18), a bal kamra systolés üreg/falvastagság arányt (19, 20), a bal kamra systolés falfeszülését (systolés artériás vérnyomás szorozva a bal kamra végsystolés átmérőjével, ez osztva a kamrai septum és a hátsó fal végsystolés vastagságának összegével) (21), valamint a szívizom nyugalmi oxigénigényre legjellemzőbbnek vélhető pulzus-szám x systolés falfeszülés szorzatot. A bal kamra ejectios fractioját radionuclid ventrikulográfiával is

1. táblázat. Klinikai és non-invazív vizsgálati paraméterek alakulása metoprolol kezelés folyamán

	Kezelés előtt	Rövidtávú kezelés	Középtávú kezelés
NYHA osztály	2,5±0,60	2,2±0,58**	2,1±0,58**
Pulzusszám (1/min)	90±10	75±16**	76±11**
Systolés vérnyomás (Hgmm)	124±22	120±21	130±21
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	86±13	77±14	86±13
nC-II (1/sec)	0,72±0,24	0,67±0,22	0,62±0,22
PEP/LVET	0,64±0,15	0,60±0,15	0,57±0,13**
Becsült bal pitvari töltőnyomás (Hgmm)	20,1±7,68	18,4±6,75	15,4±7,80**
Bal pitvar átmérője (mm)	45±6,0	46±6,2	45±4,7
Bal kamra végsystolés átmérő (mm)	61±15,7	60±14,3	58±12,0
Bal kamra végdiastolés átmérő (mm)	74±12,6	74±13,8	72±10,5
E-IVS (mm)	23±9,3	22±8,7	21±9,0*
EF (echo, Quinones; %)	32,7±9,02	34,5±8,50	37,0±9,23
Bal kamra systole (üreg/fal arány)	2,57±0,90	2,63±0,86	2,31±0,83
Bal kamrai systolés feszülés (Hgmm)	303±77,9	282±76,7	292±82,3
Frekvencia x systolés falfeszülés (Hgmm/min)	27,57±9,25	24,623±7,077*	22,400±7,72*
EF (izotóp; %)	28,2±6,29	29,9±7,63	32,7±7,12
Maximális terhelési kapacitás (KW)	59,0±45,8	59,5±37,5	61,5±42,3
Kettős szorzat nyugalomban (Hgmm/min)	11,83±2,31	9,50±2,14**	10,16±2,06**
Kettős szorzat terheléskor (30W, 3 min)	16,88±2,64	14,07±2,61*	14,45±2,58* p<0,05

Rövid idejű kezelés: 2-4 hét

Középtávú kezelés: 3-6 hónap

A vizsgálati paraméterek értékei a kezelés előtti állapothoz viszonyítottak.

*: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001

meghatároztuk. A maximális terhelési kapacitást ülő kerékpárgometriás vizsgálattal – panasz-határolt (dyspnoe és/vagy elfáradás) módszerrel – mértük. A terhelést 30 W-ról indulva 3 percenként 30 W-tal emeltük. A maximális teljesítményszint megállapítása mellett [amelyet kW-s (KJ)-ban adtunk meg] megfigyeltük a terhelés során a pulzusszám és a vérnyomás változását, az esetleges ritmuszavarokat, valamint – a szívizom terhelés alatti oxigénigényének becslésére – alacsony terhelési szinten (30 W, 3 perc) kiszámítottuk a „terheléses” kettős szorzatot (pulzusszám x systolés vérnyomás).

A NYHA funkcionális osztályt két független vizsgáló állapította meg. A vizsgálati adatok értékelése a gyógyszeres kezelés ismerete nélkül történt. A terheléses vizsgálatokat egyazon munkacsoport az aktuális kezelés ismerete nélkül végezte.

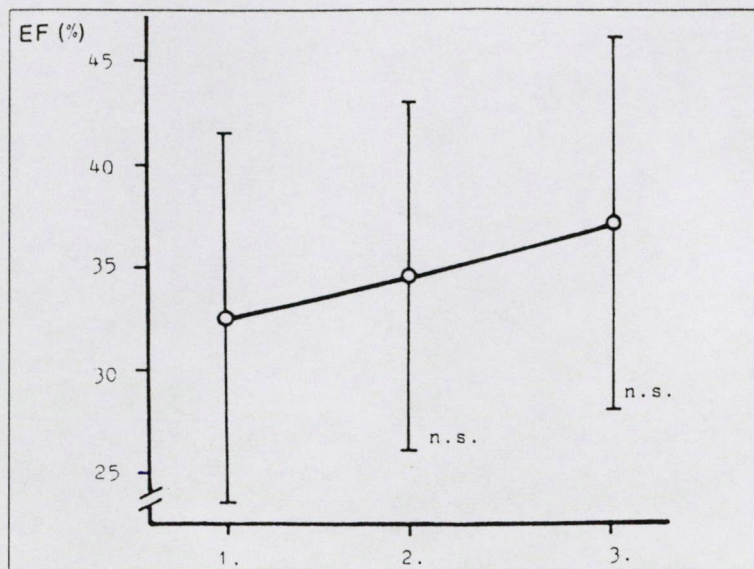
Az egyes vizsgálati időpontokban kiszámítottuk a paraméterek átlagát és szórását. Változásukat egymintás t-próbával értékeltük.

Eredmények

A metoprolol kezelés második-harmadik napján három esetben észleltünk korai intoleranciát, egyik esetben panaszt okozó hypotonia, a másik kettőben a keringési elégtelenség jelentős progressziója lépett fel. A metoprolol elhagyására mindhárom beteg állapota a korábbi szintre tért vissza. Mindhárom beteg szívégtelensége a vizsgálat kezdetekor NYHA IV funkcionális osztályú volt, bal kamra funkciós-jellemzőik a legrosszabbak közé tartoztak: az EF 9%, 20%, ill. 21%, a bal kamra végdiastolés átmérője 99 mm, 92 mm, ill. 87 mm volt. Kettő közülük a későbbiekben, fél éven belül hirtelen meghaltak. További két beteg keringési elégtelensége 3, ill. 4 nappal a 2 x 10 mg metoprolol adásának megkezdése után mérsékelte progressziót mutatott. A metoprolol kezelés 1 hetes felfüggesztését követően a betegek keringése stabilizálódott. Ekkor napi 2 x 5 mg-os metoprolol adaggal már sikerrel tettünk kísérletet, és a további dózisznövelést is jól tűrték mind a kettő.

A metoprolol kezelést 17 betegen értékeltük. Vizsgálataink eredményeit részletesen az 1. táblázatban mutatjuk be. A 3–6 hónapos megfigyelési időszakban számottevő klinikai állapotromlást egyik esetben sem észleltünk. A NYHA osztály átlaga már a rövidtávú kezelés mellett statisztikailag szignifikáns mértékben (2,5-ről 2,2-re) javult, a 3–6 hónapos vizsgálat idejére pedig további javulást tapasztaltunk (NYHA átlaga: 2,1).

A betegek átlagos pulzusszáma a kiindulási 90/perc értékről 75/percre csökkent ($p < 0,01$), a középtávú megfigyelési periódusban tovább már



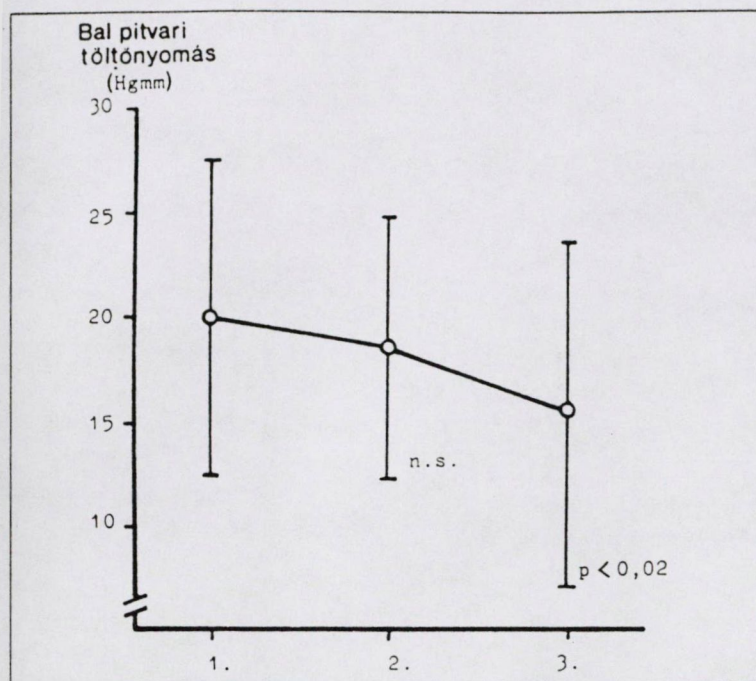
1. ábra

Az echocardiographiával mért és a Quinones formula szerint számított bal kamrai ejekciós fractio (EF; %) a metoprolol kezelés előtt (1.), rövidtávú (2.) és középtávú (3.) kezelés után ($\bar{x} \pm 50$).

nem változott (76/perc). A systolés és diastolés vérnyomás az 1–3 hetes vizsgálat időpontjában enyhé, de nem szignifikáns mértékű csökkenést mutatott (-4, ill. -9 Hgmm), a középtávú kezelés-kor a systolés vérnyomás átlaga a kiindulási szint fölé emelkedett, de ez a változás sem volt szignifikáns. Megjegyezzük, hogy három betegnél az alkalmazás első napjaiban nagyfokú hypotonia (70–80 Hgmm-es systolés nyomás) jött létre, ezzel összefüggő panaszok kialakulása, illetve veseműködésük értékelhető romlása nélkül.

A bal kamra contractilitására jellemző mechanokardiográfiás nC-II paramétert csak 10 esetben sikerült mérni, értéke rövid és középtávon is csökkent, a változás azonban nem volt szignifikáns.

A bal kamra systolés funkcióját jelző további paraméterek közül a mechanokardiográfiás PEP/LVET érték már a rövidtávú kezelést követően is csekély javulásra utalt, ez a tendencia a tartós kezelés mellett folytatódott (PEP/LVET 0,64-ről 0,60, ill. 0,57; n.s., ill. $p < 0,02$). Míg az echocardiográfiás módszerrel mért systolés és diastolés bal kamra átmérők átlaga alig változott, az E-IVS távolság – szintén kismérvű, átlagosan, 1, ill. 2 mm-es – csökkenése az utóbbi esetben, tehát a középtávú megfigyeléskor már statisztikailag szignifikánsnak adódott ($p < 0,05$). A Quinones formula szerint számított EF javult, bár nem szignifikáns mértékben (33%-ról 35, ill. 37%-ra, nem szignifikáns fokban), (1. ábra). Tíz esetben tudtunk izotópos módszerrel bal kamra ELI-et meghatározni, ez az érték az echo-paraméterhez hasonlóan viselkedett. A vizsgálat



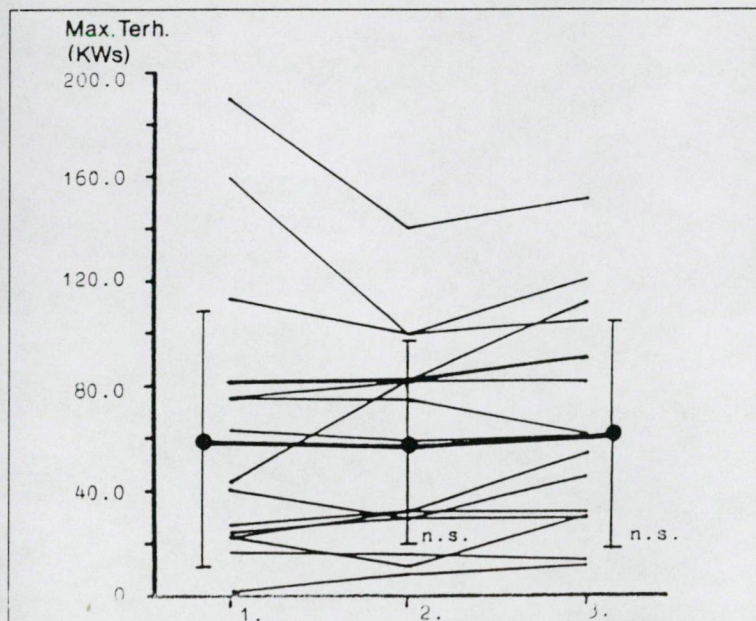
2. ábra

A mechanocardiographiás módszerrel becsült bal pitvari töltőnyomás (Hgmm) a metoprolol kezelés előtt (1.), rövidtávú (2.) a középtávú (3.) kezelés után ($\bar{x} \pm 50$).

kezdetekor 2 betegünknek volt mechanikus alternánsa, ez a tartós metoprolol kezelés mellett mindkét esetben megszűnt.

3. ábra

A kérekpárergometriás módszerrel mért maximális terhelési kapacitás (Max. Terh.; KWs) értéke: betegenként, átlagértéke és szórása a metoprolol kezelés előtt (1.), a rövidtávú (2.) és a középtávú (3.) gyógyszerhatásban ($\bar{x} \pm 50$).



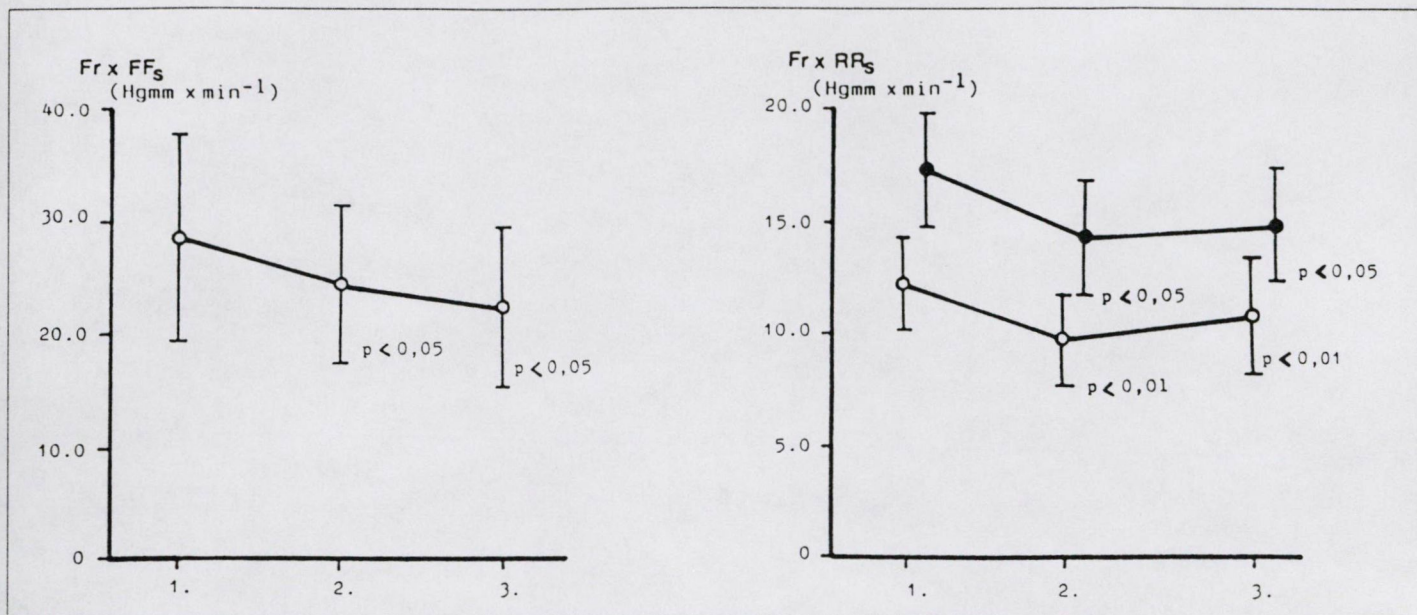
A diastolés funkciót jellemző változók közül a bal pitvar átmérője nem változott; a mechanográfiás úton becsült bal pitvari töltőnyomás azonban csökkent (20 Hgmm-ről 18 ill., 15 Hgmm-e, n.s., ill. $p < 0,02$). (2. ábra).

Betegeink terhelhetősége átlagosan nem változott. A kiinduláskor alacsony terhelhetőségű betegek már a rövidtávú vizsgálat időpontjában magasabb terhelési szintet értek el, és ez a továbbiakban még javult is (3. ábra). A már kiinduláskor magas terhelési szintet elérők terhelhetősége inkább csökkent, ezt azonban a napi fizikai aktivitás során egyikük sem észlelte. Metoprolol hatásban a terheléses vizsgálat során a kórképre jellemző abnormális vérnyomás válasz, a vérnyomásemelkedés elmaradása, ill. a vérnyomás csökkenése, kisebb mértékben és ritkábban lépett fel (a vizsgálat kezdetekor 6, a 3–6 hónapos értékeléskor 4 esetben).

Ritmuszavart a metoprolol adás előtt terhelés közben 4 esetben figyeltünk meg: a beteg teljesítőképességének felső határa közelében gyakori, illetve bigemin kamrai extrasystoliát. A tartós metoprolol kezelés mellett végzett terheléskor ezeket már egyik esetben sem észleltük.

A bal kamra izomzatának oxigénigénye a contractilitas mellett a falfeszüléssel és a kamra perccenkénti összehúzódásának számával arányos. Az echokardiográfiás úton becsült systolés falfeszülés érték és pulzusszám szorzatát nyugalomban vizsgálva, mind a rövidtávú, mind a tartós metoprolol hatásban statisztikailag szignifikáns mértékű csökkenést észleltünk (mindkét esetben $p < 0,05$). Hasonló csökkenést mutatott a nyugalmi és a 30W 3 perces fokozaton mért systolés vérnyomásxpulzusszám szorzat is ($p < 0,01$, ill. $p < 0,05$) (4. ábra).

Elméleti megfontolások, egyes irodalmi jelzések (6,22) és saját betegeink adatainak értékelése felvetette azt a lehetőséget, hogy a tartós metoprolol kezelés a legjelentősebb bal kamra funkció csökkenéssel járó, klinikailag is legsúlyosabb esetekben eredményezi a legkedvezőbb változást. E kérdést a következőképp vizsgáltuk: A Quinones formula szerint számított echokardiográfiás EF alapján 2 csoportot (EF 30%-nál kisebb, ill. nagyobb) képeztünk, e két csoportban külön-külön megvizsgáltuk a panaszok, a terhelhetőség és a legfontosabb non-invasiv paraméterek változását. 7 beteg került az EF ≤ 30%, 10 pedig az EF > 30% csoportba. Tartós metoprolol kezelés mellett az előbbieket (EF ≤ 30%) mindegyikének javult az EF-ja (legalább 4%-kal, átlagosan 24%-ról 33%-ra, $p < 0,01$), emellett ebben csoportban minden beteg panaszainak csökkenéséről számolt be; bal pitvari töltőnyomásuk, terhelési kapacitásuk, nyugalmi, valamint terheléses „kettős szorzatuk” is kedvező irányban változott. A másik (EF > 30%) csoportban az EF átlagértéke nem változott, a 10-ből csak



4. ábra

A pulzusszám és az echocardiográfiával mért bal kamrai systolés fal feszülés szorzata ($Fr \times FF_s$; bal oldali ábra), és a pulzusszám \times systolés vérnyomás szorzat ($P \times RR_s$; jobb oldali ábra) átlagértéke és szórása a metoprolol kezelés előtt (1.), a rövidtávú (2.) és a középtávú (3.) gyógyszerhatásban ($\bar{x} \pm 50$). A jobb oldali ábrán a nyugalomban mért érték jele O, a 30W/3 perces terhelési fokozaton mérték.

4 esetben javult, 6-ban változatlan maradt vagy romlott, csak a betegek felének panaszai csökkentek, a többieké változatlanok maradtak, bal pitvari töltőnyomásuk sem változott, terhelési kapacitásuk pedig – ellentétben a rosszabb bal kamra funkciós csoporttal – csökkent. Megjegyezzük, hogy a „kettős szorzat” értéke ezen betegcsoportban is csökkent.

Megvizsgáltuk, van-e összefüggés a tartós metoprolol kezelés bal kamra funkcióra kifejtett hatása és a kiindulási pulzusszám, ill. a gyógyszerre adott pulzusszám-válasz között. Annak a 11 betegnek, akinek az EF-je a kezelés során javult, kiindulási pulzusszáma viszonylag magasabb, átlagosan 93/perc, míg a többieké (6 beteg) 75/perc volt ($p < 0,01$). A kezelés mellett bekövetkezett pulzusszámcsökkenés mértéke is az első csoportban volt nagyobb (-18/perc, a második csoportban -6/perc, a különbség nem volt szignifikáns).

Megbeszélés

A legutóbbi időkig szilárdan tartotta magát az a nézet, hogy a csökkent systolés bal kamra funkcióval jellemzett szívelégtelenségben, így különösen dilatatív cardiomyopathiában, a fizioiógias béta receptor agonista hatás feltétlenül szükséges, béta receptor blokkoló szer adása szigorúan ellenjavallt (23, 24). Dilatatív cardiomyopathias betegek metoprolol kezelésével szerzett tapasztalatok szerint

ezek az – első megközelítésben logikusnak tűnő – szemléletnek felülvizsgálata elkerülhetetlennek látszik (25–30).

Acut és rövidtávú béta receptor blokkoló hatás: Az előbbi, hagyományos gondolkodásmódot lát-szott alátámasztani az a megfigyelés, hogy az acut (iv.), ill. a rövidtávú (per os) béta receptor blokkoló kezelés rontja, de legalábbis nem befolyásolja kedvezően a klinikai képet és a haemodynamikai viszonylat (23, 31–34). Az orális metoprolol kezelés alkalmazásakor 10–30%-ban észleltek korai intoleranciát (4, 6, 9, 12). A bevezetőben leírt jelenleg folyó MDC-vizsgálat napi 2 \times 5 mg-os metoprolol teszt-dózist a betegek 15%-a nem tűrte (34). Mi 3 betegnél (15% arányban) kényszerültünk a kezelést véglegesen abbahagyni. A metoprololt klinikailag jól tűrők csoportjában a bal kamra funkciós paraméterekben és a terhelhetőségben szignifikáns változásokat rövid távon nem észleltünk.

A korai intolerancia elkerülése, mivel ez elsősorban a legsúlyosabb eseteket fenyegeti (22,35) rendkívül fontos terápiás feladat. A kezelés megkezdésekor kis adagok alkalmazása és óvatos, lépésekben történő dózisémelés csökkenti a kockázatot, növeli a kezelést tűrők arányát (6, 8, 9, 34). Tapasztalataink szerint, ha korai intolerancia tünetei mutatkoznak, a keringés stabilizálódása után kisebb kezdőanyaggal újból, már sikerrel kísérlethető meg metoprolol adása. Különösen a súlyos esetekben igen lassú metoprolol dózisznövelést al-

kalmaztunk, és mivel tapasztalataink még nem voltak az alkalmazott maximális adagok alacsonyabbak (max. 50 mg) az irodalomban leírt csúc dózisoknál (napi 100–200 mg) (4, 6, 8, 9, 12, 13).

Közeptávú hatás:

Az ezideig ismeretes irodalmi adatok szerint a tartós béta receptor blokkoló kezelés 4. hónapjától észlelhető egyértelműen a panaszok csökkenése, a bal kamra funkciók jellemzők és a terhelhetőség javulása (22, 34).

A bevezetőben említett svéd tanulmányban 7 sinus tachycardiás, dilatatív cardiomyopathiában szenvedő beteg 1 éves metoprolol kezeléssel számoltak be. A NYHA funkcionális stádiumban és a terhelhetőségben megfigyelt kedvező irányú változás mellett a mellkas röntgenfelvételen a szív nagyság megkisebbedését, a mechanográfiás bal kamra funkciók paraméterek javulását írták le (1). Ez a munkacsoport későbbi vizsgálataiban nagyobb beteganyagban szintén dilatatív cardiomyopathiás, de nem sinus tachycardiás esetekben is hasonló eredményre jutott; napi 100–150 mg metoprolol kezelés mellett a javuló bal kamra funkciót echocardiográfiás, izotóp- és invazív módszerrel is kimutatták (2–4). A tartós metoprolol kezelés abbahagyása után a betegek 2/3 részében mind a klinikai állapot, mind a bal kamra funkciók paraméterek rosszabodását észlelték (4, 36). Más munkacsoportok kis betegszámú vizsgálatokban megerősítették a fenti eredményeket (5–9, 13). Megfigyeléseink megegyeznek az irodalmi adatokkal; a metoprololt tartósan alkalmazva mi is többirányú, kedvező hatását mutattuk ki. Habár a szer adagja óvatosságból viszonylag alacsony volt, 3–6 hónapos kezelés után értékelhető javulást észleltünk mind a klinikai állapot, mind a nyugalmi bal kamra funkciók paraméterek tekintetében. A maximális terhelési kapacitás átlagában ugyanakkor szignifikáns változást nem észleltünk, de fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy az előbbi átlag hátterében a legsúlyosabb szívelégtelenségű betegek terhelési kapacitásának növekedése és a kevésbé súlyos betegek terhelési kapacitásának csökkenése állt.

Amennyiben az alapbetegség nem dilatatív cardiomyopathia, a metoprolol kezelés hatásosságának megítélése már nem egységes. Ischaemiás szívbetegséghez társuló szívelégtelenségben a tapasztalt klinikai és a bal kamra funkciót jellemző kedvező változások többnyire kisebb fokúak, mindamellett megjegyzendő, hogy a kezelés indokoltságát támogató adatok egyre nagyobb számúak ebben a körképben is (37–40). Egyéb alapbetegség (diabetes mellitus, szívbillentyűhiba, Adriamycin-hatásra fellépő myocardium károsodás) esetében megkísérelt metoprolol kezeléstől még csak néhány közlés ismeretes (38, 41).

Ami a metoprololon kívül a többi béta receptor blokkolót illeti, közülük a nem szelektív, vazodila-

tátor sajátosságú bucindolol és carvedilol, valamint a további különleges tulajdonságokkal rendelkező celiprolol alkalmazása jöhet szóba (42–46). Az intrinsic sympathomimetikus tulajdonságú (oxprenolol, pindolol), és a nem szelektív, nem vazodilatátor sajátosságú szerekkel (propranolol) a tapasztalatok inkább kedvezőtlenek (22, 27, 47, 48).

Hosszútávú hatás:

Három tanulmány ismeretes, amelyek szerint 1 éves, ill. hosszabb követési idő alatt a metoprolol kezelés a túlélés javulását eredményezi dilatatív cardiomyopathiában (10–12). Ezek a megfigyelések biztatóak, azonban az egyes vizsgálatok hiányosságai miatt döntő bizonyítékként nem fogadhatók el. Ebben a kérdésben is a már említett MDC-tanulmány eredményei lesznek mértékadóak (34). Saját megfigyeléseinkben említést érdemel, hogy az átlagosan 5,1-hónapos követési idő alatt az aktuálisan kezelt 17, viszonylag súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegünk közül egyet sem veszítettünk el.

Hatásmechanizmus:

Pangásos szívelégtelenségben a béta-1 receptor blokkoló kezelés kedvező hatásának mechanizmusa teljes egészében még nem ismert, minden valószínűség szerint több részmechanizmusból tevődik össze.

Rövidtávú (néhány hetes, 1–2 hónapos) metoprolol kezelés is nyújthat már bizonyos előnyöket:

1. A szívfrekvencia csökkenésével növekszik a diastole időtartama, következményesen javul a szívizom vérellátása (ezt még tovább fokozhatja a későbbiekben mérhető bal kamrai végdiastolés nyomás csökkenés is) (4, 9, 34, 49).

2. Szívizombiopsziás minták vizsgálata alapján már néhány napos metoprolol kezelés után mérséklődik a krónikus szívelégtelenségre jellemző béta receptor „down-reguláció” (22, 50, 51): a myocardialis béta receptorok száma a normális érték felé tolódik el, növekszik („up-reguláció”) (4, 8, 23, 52, 53). Ezzel párhuzamosan nő a szívizombeli idegvégződések – eredetileg kórosan csökkent – noradrenalin tartalma (23, 25, 34). E változásokat a sejtmembrán G-protein funkció normalizálódása is követi (4, 26, 34, 50). A fenti változások eredője a szívizom megnövekedett érzékenysége a béta receptor stimulusaira, a beteg terhelhetőségének javulása. Mivel a szívelégtelenség legsúlyosabb eseteiben várható a legjelentősebb sympathicus aktiválódást, ezért az ilyenkor alkalmazott beta-receptor blokkoló kezelés hozhatja létre a legkedvezőbb és legkorábban észlelhető változásokat. Minden valószínűség szerint ezzel magyarázható az a tapasztalatunk, hogy – 30%-nál kisebb EF-jú betegeink terhelési kapacitása már a rövidtávú metoprolol kezelés mellett megnövekedett.

Az eddig említett szempontok mellett dilatatív cardiomyopathiában – szemben az egyéb eredetű

szívelégtelenséggel – a metoprolol hatását még néhány más tényező is módosíthatja:

1. Leírták, hogy dilatatív cardiomyopáthiában – ellentétben az egészséges szívvel – már alacsony, 40–60/perc szívfrekvencia felett csökken a contractilitás a frekvencia további emelkedésével (54). Így a metoprolol kezeléssel elért pulzusszámcsökkenés az előbbi mechanizmus értelmében a contractilitás növekedésének irányában hat.

2. A dilatatív cardiomyopáthia egyedi jellemzője, hogy a béta-1 receptorok „down-regulációja” áll előtérben, míg a béta-2 reguláció viszonylag érintetlen (50). A béta-1 receptor antagonistá szer így elvileg szelektíven csak a kóros receptorszerkezetre hat, a normális denzitású béta-2 receptorokat alig érinti (itt jegyezzük meg, hogy a béta-1 szelektivitásnak nemcsak a myocardiumban van előnye, hanem kedvező a perifériás keringés szabályozásában is: nem gátolja a béta-2 receptor mediált vasodilatációt (4, 8).

3. Dilatatív cardiomyopathiában kimutattak béta-1 receptor ellenes (mind agonista, mind antagonistá hatású) antitesteket (34). Szerepük még tisztázásra vár, de a kedvező metoprolol hatás magyarázatának kutatása közben ez a terület is figyelmet érdemel. Rövidtávú metoprolol hatásban az előbbi kedvező változások ellenére a béta receptor gátlás következtében a bal kamra funkció első sorban nyugalomban még csökkent lehet (4, 34).

Középtávú, ill. tartós kezelés után mások és saját megfigyeléseink szerint a bal kamra funkciós paraméterek, a betegek terhelési kapacitása a kiindulási értékekhez képest már kedvezőbbek (4, 11, 34). A jelenséget magyarázhatja, hogy a közép és hosszútávú kezelés olyan struktúrális és functionális változások kialakulását teszi lehetővé, melyek hatásai elsősorban terheléskor, de több vonatkozásban nyugalomban is meghaladják a részleges béta blokádnak negatív functionális hatását. A myocardiumban és a perifériás keringés területén lezajló hosszabb időállandójú változásokról lehet szó. Krónikus szívelégtelenségben a myocardium tartósan magas szintű katecholaminhatásnak van kitéve, amely közvetlen toxikus hatása (4, 22, 34) mellett tartósan – nyugalomban feleslegesen – magas oxigénfogyasztást, kóros anyagcsereállapotot, katabolizmust eredményez (4). Kóros szerkezetbeli változások (szívizomsejt pusztulás, fokozódó fibrosis, a myocardium capillárisainak denzitáscsökkenése) miatt további kedvezőtlen functionális változások lépnek fel. A fokozott sympathicus tónus szerepet játszik a renin-angiotenzin-aldosterone rendszer aktiválásában is, növeli a keringő, valamint a szöveti angiotenzin-II szintjét, amely közvetlen szerepet játszik az előbbi kóros szöveti változások létrejöttében (55, 56, 57). A metoprolol kezelés a sympathicus hatás gátlásával az előbbi folyamatok ellen hat; a myocardium csökkenő

nyugalmi és terheléses oxigén igényét jelző alacsonyabb „kettős szorzat” értékeket mi is kimutattuk. A kóros szerkezetváltozás megfordulására utal a szívizombiopsziás minták szövettani, morfometriás vizsgálata (4, 58). A kóros szívizomanyagcseréhez magasabb szabad gyök koncentráció is tartozik, amely tovább károsíthatja a myocardiumot. Tartós metoprolol adás mellett a szabad gyök koncentráció is csökkenhet (8). A perifériás keringést illetően a gyógyszer hatására bekövetkező teljes perifériás rezisztencia csökkenés emelendő ki. Ez részben a javult bal kamra funkcióból adódhat közvetett módon, részben pedig közvetlenül, endokrin úton (4) jöhet létre: a béta-receptor blokkoló szer antirenin hatása miatt. Csökken a renin-angiotenzin-aldosterone rendszer aktivitása és következményesen a perifériás érellenállás is. ACE-inhibitor hatásban – betegeink is részesültek ilyen kezelésben – a kialakult magas renin szint mellett angiotenzin-II szintézis „kerülő úton” (angiotenzin konvertáz enzim nélkül) végbemehet. A béta-receptor blokkolók a szintézisnek ezt a módját csökkentik. (59)

A dilatatív cardiomyopathiában alkalmazott tartós metoprolol kezelés a tapasztalatok szerint a betegek 30–40%-ában nem eredményez javulást a panaszok, a bal kamra funkció, ill. a terhelhetőség tekintetében. Felvetődik, hogy a kezelés megkezdése előtt kiválaszthatók-e a „jól reagálók”. A szerzők egy része szerint főként súlyos bal kamra funkció csökkenést jelző paraméterek, magas nyugalmi pulzusszám esetén várható javulás a metoprololtól (6, 22). Mások csak a magas nyugalmi keringő adrenalin szintet találták prediktív értékűnek (60). Adataink az első két megfigyelést alátámasztják, a vérplazma adrenalin szintet nem vizsgáltuk. A fenti adatok egybehangzóan alátámasztják azt a véleményyt, hogy a metoprolol kezelés a súlyosan szívelégtelen dilatatív cardiomyopathiás betegek esetében a legeredményesebb (itt gyakori a magasabb nyugalmi pulzusszám és legmagasabb a plazma adrenalin szint is). Hangsúlyozandó az is, hogy ezekben az esetekben a leggyakoribb a korai intolerancia, s legszűkebb a „terápiás-toxikus sáv” (22, 35).

A hosszútávú követésről beszámoló közleményekben leírt túlélésbeli javulás mechanizmusa szintén összetett. Származhat a más alapbetegségek (pl. ischaemiás szívbetegség) esetén részletesen elemzett antiarrhythmiás, antifibrillációs effektusból (4, 12, 22), és a minden bizonnyal a myocardium anyagcseréjének normalizálódása is alapvető e tekintetben (22). Megjegyezzük, hogy mindkét mechanizmussal nemcsak a súlyos, hanem az enyhébb esetekben is létrejöhet a túlélés növekedése. Nagyobb számú megfigyelés szükséges a fenti remény alátámasztására.

A dilatatív cardiomyopathiás betegek prognózisa – habár eltérő adatok is ismereteseek (61, 62) – a

vasodilatátor, illetve ACE-inhibitor kezelés ellene is súlyos: az 5 éven belüli halálozás 30–50%-os (63, 64, 65), a betegek mintegy 30–50%-a hirtelen, a többiek pedig befolyásolhatatlan szívelégtelenség következtében halnak meg (61, 62, 64, 65). Az irodalmi adatok és saját vizsgálataink szerint a metoprolol kezelés épp az utóbbi, az eddigi gyógyszeres terápiára már rezistens betegcsoportban nyújt további lehetőséget, új reményt. Az enyhébb esetekben, ahol a sympathicotonia még nem kifejezett a béta-receptor blokkoló kezelés szerepe még tisztázásra vár.

A leírtak alapján dilatatív cardiomyopathiában indokoltnak tartjuk a metoprolol kezelés megkísérlését, ugyanakkor szükséges a következő szempontok figyelembe vétele:

1. A fenti terápiás módszer ma még vizsgálati stádiumban van, alkalmazását jelenleg csak kardiológiai centrumokban, illetve dilatatív cardiomyopathia kezelésében jártas intézményben ajánljuk.

2. A metoprolol adását elsősorban az optimálisnak tartott digitális, diureticum, ACE-inhibitor, vazodilatátor terápia mellett is panaszos (NYHA III–IV), illetve progressziót mutató esetekben javasoljuk (29).

3. A kezelés csak stabil állapotban (digitális, diureticum, ACE-inhibitor, vazodilatátor) kezdhető meg. Heveny szívelégtelenségben nem alkalmazható.

4. Alacsony kezdő-dózis és lassú, lépcsőzetes dózisznövelés ajánlott (4, 34). Az első időszakban intézeti elhelyezés szükséges.

5. A metoprolol kezelés hirtelen történő felfüggesztése keringési elégtelenség progresszióját okozhatja és növeli a hirtelen halál kockázatát is (4, 6, 34).

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Antalóczy Zoltán és dr. Kékes Ede professzoroknak, hogy munkájukat mindvégig támogatták.

IRODALOM

1. Waagstein F, Hjalmarsson A, Varnauskas L, Wallentin L. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Brit Heart J* 1975; 37:1022–1036.
2. Swedberg K, Hjalmarsson A, Waagstein F, Wallentin L. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Brit Heart J* 1980; 44:117–133.
3. Waagstein F, Hjalmarsson A, Wallentin L. Hemodynamic effects of chronic beta-blockade in dilated cardiomyopathy. (Abstr.) *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:441.
4. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin L, et al. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. *Circ* 1989; 80:551–563.
5. Fowler M B, Bristow M R, Lase J A, et al. Beta blocker therapy in severe heart failure: improvement related to beta-adrenergic receptor up regulation? (Abstr.) *Circ* 1984; 70 (suppl III):II–112.
6. Engelmeier R S, O'Connell J, Walsh R, et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circ* 1985; 72:536–546.
7. Sano H, Kawabata N, Yonezawa K, et al. Metoprolol was more effective than captopril for dilated cardiomyopathy in Japanese patients. (Abstr.) *Circ* 1989; 80 (suppl II):II–118.
8. Heilbrunn S M, Shah P, Bristow M R, et al. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circ* 1989; 79:483–490.
9. Nemanich J W, Veith R C, Abrass J B, et al. Effects of metoprolol on rest and exercise cardiac function and plasma catecholamines in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66:843–848.
10. Swedberg K, Hjalmarsson A, Waagstein F, et al. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy during treatment with beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; 1:1374–1376.
11. Waagstein F, Hjalmarsson A, Swedberg K, et al. Beta blockers in dilated cardiomyopathies: they work. *Eur Heart J* 1983; 4 (suppl A):173–178.
12. Anderson J L, Lutz J R, Gilbert E M, et al. A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55:471–475.
13. Engelmeier R, O'Connell J, Rad N, et al. Metoprolol in dilated cardiomyopathy: long term follow-up (Abstr). *Circ* 1986; 74 (suppl III):II–309.
14. Yusuf S. Obtaining reliable information from randomized controlled trials in congestive heart failure and left ventricular dysfunction. In: Brachmann J, Dietz R, Kübler W (Eds). *Heart failure and arrhythmias*. 1st ed. Berlin–Heidelberg–New York: Springer–Verlag, 1990; 147–160.
15. Kékes E, Mihóczy L. Mechanogramok. In: Mihóczy L (szerk.). *Nem invazív kardiológiai vizsgálómódszerek*. 1. kiadás Budapest: Medicina Könyvkiadó, 1983:138–140.
16. Mortarino G. Apexcardiographic evaluation of wedge pressure. *Acta Cardiol* 1985; 15:119–122.
17. Dékány M, Vándor L, Kékes E, et al. New polycardiographic parameters for evaluating left atrial filling pressure. In: Kékes E, Matos L, Mihóczy L (Eds). *Non-invasive Cardiology*. 1st ed. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1985; 357–360.
18. Lengyel M. Echokardiográfia. In: Mihóczy L (szerk.). *Nem invazív kardiológiai vizsgálómódszerek*. Medicina Könyvkiadó, 1983:101.
19. Benjamin I J, Shuster E H, Bulkley B H. Cardiac hypertrophy in idiopathic dilated congestive cardiomyopathy. *Circ* 1981; 64:442–447.
20. Shah P M, Archibald D, Lopez B, et al. Prognostic value of echocardiographic parameters in chronic congestive heart failure: the VHeFT study. (Abstr.) *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:20A.
21. Quinones M A. Noninvasive quantification of left ventricular wall stress. *Am J Cardiol* 1980; 45:782–790.
22. Packer M. Pathophysiological mechanisms underlying the effects of beta-adrenergic agonists and antagonists on functional capacity and survival in chronic heart failure. *Circ* 1990; 82 (suppl II):II–77–88.
23. Packer M. Role of the sympathetic nervous system in chronic heart failure. A historical and philosophical perspective. *Circ* 1990; 82 (suppl I):I–1–6.
24. A szívizombetegségekkel kapcsolatos aktuális témák (diagnosztika, terápia, gondozás, rehabilitáció). *Az Országos*

- Kardiológiai Intézet 16. sz. módszertani levele. Budapest 1988:16.
25. Alderman J, Grossman W. Are beta-adrenergic-blocking drugs useful in the treatment of dilated cardiomyopathy? (Editorial) *Circ* 1985; 71:854-857.
 26. Shanes J G. Beta blockade - rational or irrational therapy for congestive heart failure? (Editorial) *Circ* 1987; 76:971-973.
 27. Francis G S. Which drug for what patient with heart failure and when? *Cardiology* 1989; 76:374-383.
 28. Poole-Wilson P A. Future perspectives in the management of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66:462-467.
 29. Drexler H. Medical management of chronic heart failure. *Current Opinion in Cardiology* 1990; 5:285-290.
 30. Massie B M, Sokolow M. A szív és a nagyerek. In: Schroeder S A, Krupp M A, Tieney L M, et al. (Eds) *Korszerű orvosi diagnosztika és terápia* 1990. 1. magyar nyelvű kiadás. Budapest: Officina Nova Kiadó, 1990:308.
 31. Ikram H, Fitzpatrick D. Double-blind trial of chronic oral beta blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981; 2:490-493.
 32. Currie P J, Kelly M J, McKenzie A, et al. Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:203-209.
 33. Waagstein F. Pharmacologic treatment of dilated cardiomyopathy with special reference to the role of beta-blockers. *Herz* 1985; 10:143-148.
 34. Waagstein F. Beta-blockade in dilated cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin J F. (Eds) *Advances in Cardiomyopathies*. 1st ed. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1990; 435-447.
 35. Valentine H A, Billingham M E, Heilbrunn S M. Response to beta blockers in dilated cardiomyopathy predicted by myocardial biopsy. (Abstr.) *Circ* 1986; 74 (suppl II):II-309.
 36. Swedberg K, Hjalmarsson A, Waagstein F. Adverse effects of beta-blockade withdrawal in patients with congestive cardiomyopathy. *Brit Heart J* 1980; 44:134-142.
 37. Vándor L, Dékány M, Kékes E. The effect of metoprolol on left ventricular function in coronary artery disease. A mechanocardiographic study. In: Kékes E, Matos L, Mihóczy L. (Eds). *Non-invasive Cardiology*. 1st ed. Budapest: Akadémia Kiadó, 1985: 357-360.
 38. Waagstein F, Blomström-Lundquist C, Andersson B, et al. Long-term effects of metoprolol in severe heart failure due to ischemic cardiomyopathy, primary valve disease and diabetes. (Abstr.) *Circ* 1987; 76 (suppl IV):IV-358.
 39. Woodley S L, Gilbert E M, Anderson J L, et al. Differing effect of chronic beta-blockade with bucindolol on cardiac function in patients with idiopathic vs ischemic cardiomyopathy. (Abstr.) *Circ* 1989; 80 (suppl II):II-118.
 40. Lichstein E, Hager W D, Gregory J J, et al. Relation between beta-adrenergic blocker use, various correlates of left ventricular function and the chance of developing congestive heart failure. *Am J Coll Cardiol* 1990; 16:1327-1332.
 41. Eiswirth C C, Bowden R E, Kazamias T, et al. Treatment of adriamycin cardiomyopathy with metoprolol. (Abstr.) *Circ* 1986; 74 (suppl II):II-310.
 42. Gilbert E M, Anderson J L, Deitchman D, et al. Long-term beta-blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: A double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med* 1990; 88:223-229.
 43. Eichorn E J, Bedotto J B, Malloy C R, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Improvements in hemodynamic, contractile and diastolic performance with bucindolol. *Circ* 1990; 82:473-483.
 44. Pollock S G, Lystash J, Tedesco C, et al. Usefulness of bucindolol in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66:603-607.
 45. Gorlin R. Celiprolol: introduction. *Am Heart J* 1988; 116:1383-1384.
 46. Gupta P D, Brosadhurst P, raftery E B, et al. Value of carvedilol in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66:1118-1123.
 47. Binkley P F, Lewy R F, Lima J J, et al. Hemodynamic-inotropic response to beta-blocker with intrinsic sympathomimetic activity in patients with congestive cardiomyopathy. *Circ* 1986; 74:1390-1398.
 48. Shanes J G, Wolfkiel C, Ghali J, et al. Acute hemodynamic effects of pindolol and propranolol in patients with dilated cardiomyopathy: Relevance of intrinsic sympathomimetic activity. *Am Heart J* 1988; 116:1268-1275.
 49. Valentine H A, Hatle L, Heilbrunn S, et al. Doppler echo indices of LV filling associated with improved hemodynamics following metoprolol therapy in dilated cardiomyopathy. (Abstr.) *Circ* 1987; 76 (suppl IV):IV-358.
 50. Maisel A S, Michel M C. Beta-adrenergic receptors in congestive heart failure: Present knowledge and future directions. *Cardiology* 1989; 76:338-346.
 51. Stiles G L. Adrenergic receptor responsiveness and congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67:130-170.
 52. Fukunami M, Hoki N, Yamada M, et al. Possible mechanism for the beneficial effect of chronic beta-blockers administration in patient with dilated cardiomyopathy. (Abstr.) *Circ* 1987; 76 (suppl IV):IV-358.
 53. Heilbrunn S M, Shah P, Valantine H, et al. Separation of clinical during chronic metoprolol therapy. (Abstr.) *Circ* 1988; 78 (suppl II):II-575.
 54. Mulieri L A, Hasenfuss G, Ittleman F, et al. Alterations in the force-frequency relation in stage III-IV failing human myocardium. (Abstr.) *Circ* 1989; 80 (suppl II):II-75.
 55. Francis G S. Neurohumoral mechanisms involved in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55:15A-2A.
 56. Weber K T, Janicki J S. Angiotensin and the remodelling of the myocardium. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28 (suppl):145-155.
 57. Weber K T. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1637-1652.
 58. Mann D L, Cooper G. Propranolol prevents the myopathic effects of catecholamines in vitro: Implications for patients with congestive heart failure. (Abstr.) *Circ* 1988; 78 (suppl II):II-576.
 59. Eichorn E J, McGhie A I, Bedotto J B. Effects of bucindolol on neurohormonal activation in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67:67-73.
 60. Gilbert E M, Mestroni L, Anderson J L. Can response to beta-blocker therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy be predicted by baseline parameters? (Abstr.) *Circ* 1989; 80 (suppl II):II-428.
 61. Ikram H, Williamson H G, Won M, et al. The course of idiopathic dilated cardiomyopathy in New Zealand. *Br Heart J* 1987; 57:521-527.
 62. Komajda M, Jais J P, Reeves F, et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11:824-831.
 63. Fuster J, Gersh B, Guiliani R E, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47:525-531.
 64. Franciosa J A, Wilen M, Ziesche S, et al. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51:831-836.
 65. Devereux R B, Liebson P R, Horan M J, et al. Prognostic outcome in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1987; 58:393-399.

**CORRELATIONS BETWEEN MAXIMAL EXERCISE
CAPACITY AND DIFFERENT NONINVASIVE PARAMETERS
OF LEFT VENTRICULAR FUNCTION
IN DILATED CARDIOMYOPATHY (*)**

by

**M. DÉKÁNY⁽¹⁾, N. NYOLCZAS⁽¹⁾, M. SEREG⁽¹⁾, I. BALOGH⁽²⁾,
L. VÁNDOR⁽³⁾, E. KÉKES⁽¹⁾ and Z. ANTALÓCZY⁽¹⁾**

KEY WORDS

Maximal exercise capacity

Dilated cardiomyopathy

Noninvasive parameters of left ventricular function

Introduction

Many earlier studies have shown that the correlations between parameters of left ventricular function at rest and maximal exercise capacity in heart failure are poor (Benge *et al.*, 1980; Hakkl *et al.*, 1984). This finding goes mainly for parameters of left ventricular systolic function (Franciosa *et al.*, 1981; Baker *et al.*, 1984); however some investigators have found close correlation between mean pulmonary capillary wedge pressure (mPCW) at rest and exercise capacity (Franciosa *et al.*, 1985; Fink *et al.*, 1986; Szlachcic *et al.*, 1985).

Our study was undertaken to examine the relation of exercise capacity to different noninvasive parameters of left ventricular function at rest (parameters of left ventricular systolic function and mPCW) in homogeneous group of patients with dilated cardiomyopathy.

A second goal of our study was to test whether these correlations in subgroups, similar according to the patients' age, body weight and

(*) Presented at the 8th European Conference of the International Society of Noninvasive Cardiology, Porto 1990, Portugal.

⁽¹⁾ Postgraduate Medical School, 2nd Clinic of Medicine, Budapest, Hungary.

⁽²⁾ Clinic of Radiology, Budapest, Hungary.

⁽³⁾ National Institute of Cardiology, Budapest, Hungary.

physical activity become closer or not. These characteristics were supposed to have influence on maximal exercise capacity independently of given parameters of left ventricular function. Some data of the literature support this opinion (Port *et al.*, 1980; Bar-Shlomo *et al.*, 1982).

Methods

Patients

Fifty-one patients, 8 women and 43 men, with congestive heart failure were studied. The mean age of the study population was 44.9 years (range 17 to 67 years). The cause of heart failure was dilated cardiomyopathy in every case. Ten patients were in New York Heart Association functional class II, 23 were in class III and 18 were in class IV.

All patients were treated with digitalis and/or diuretics. The patients were divided according to their age, body weight into 3 and according to their physical activity into 2 subgroups.

However the 31 patients, whose ejection fraction was measured by radionuclide ventriculography were divided only into 2 subgroups on the basis of the variables mentioned above.

Study protocol

The parameters of left ventricular function that were determined were as follows:

- PEP/LVET ratio, measured by polycardiography;
- FS (fractional shortening), measured by M-mode echocardiography;
- rEF (ejection fraction), measured by radionuclide ventriculography (we had such data only in 31 cases);
- mPCW (mean pulmonary capillary wedge pressure), estimated by apexcardiography (Dékány *et al.*, 1990).

Exercise tests were performed upright on a bicycle ergometer. They were continuous, stepwise, multistage, symptom limited tests. The initial workload was 30 watts and it was increased by 30 watts every third minute. The exercise capacity was expressed as kJoule ($\text{kW} \times \text{sec}$). Exercise was continued until limiting dyspnoea or fatigue. These tests were carried out by the same team, in the same part of the days, in fasting state of patients. The above mentioned noninvasive parameters were measured within 5 hours before the exercise tests.

Statistical analysis

The comparisons of the data were done blindly. Linear regression analysis was used to the evaluation of the correlations between parameters of left ventricular function at rest and maximal exercise capacity.

The problem, whether the division of the patients into subgroups really resulted in closer correlations or not was tested by calculating weighted average of the correlation coefficients applying the so-called Z transformation (Snedecor & Cochran, 1971). The significance of the common correlation coefficients calculated in this way was evaluated by U-test on the basis of the normal distribution.

Results

The correlation between maximal exercise capacity (kJoule) and PEP/LVET was weak although significant taking into account all patients; $r = -0.35$, $p < 0.001$ (fig. 1).

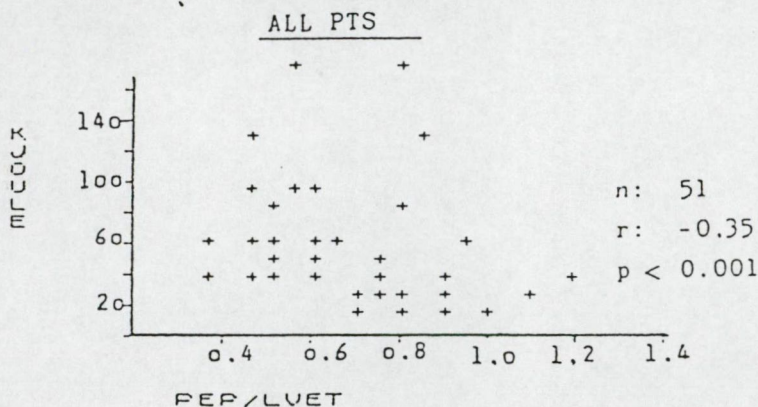


Fig. 1. — Correlation between Maximal exercise capacity (kJoule) and PEP/LVET (very close marks are overlapped).

n = number of the patients; r = correlation coefficient; p = level of the significance.

Moderate and significant correlation was found between maximal exercise capacity and FS; $r = 0.47$, $p < 0.001$ (fig. 2).

The correlation between maximal exercise capacity and rEF proved to be moderate and significant as well; $r = 0.54$, $p < 0.01$ (fig. 3).

Contrary to the above poor or moderate correlations the relation of the estimated mPCW to the maximal exercise capacity was not only significant but close as well, when taking the whole group; $r = 0.74$, $p < 0.001$ (fig. 4).

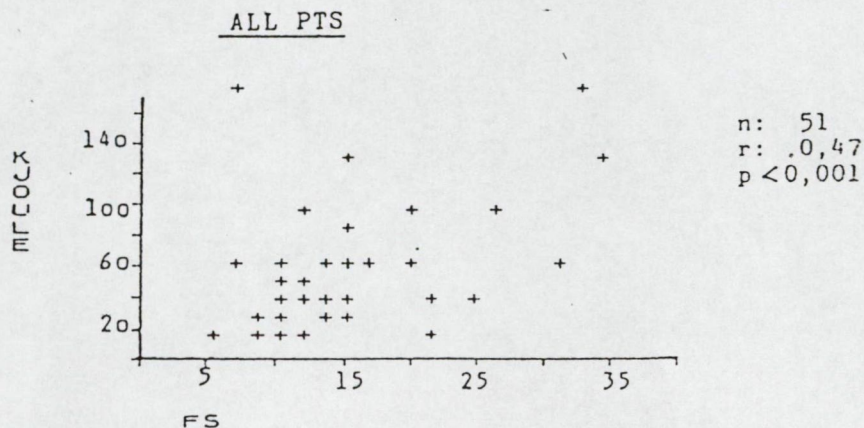


Fig. 2. — Correlation between Maximal exercise capacity (kJoule) and FS. Meaning of n , p , r can be seen above.

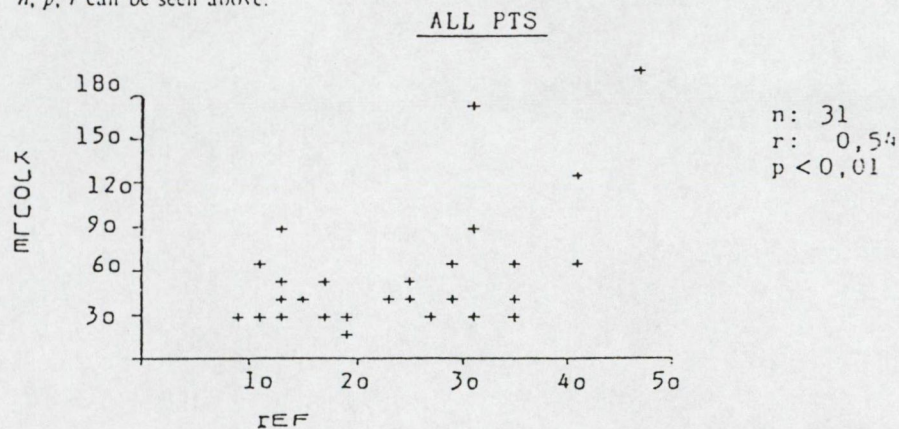


Fig. 3. — Correlation between Maximal exercise capacity (kJoule) and rEF. Meaning of n , p , r can be found above.

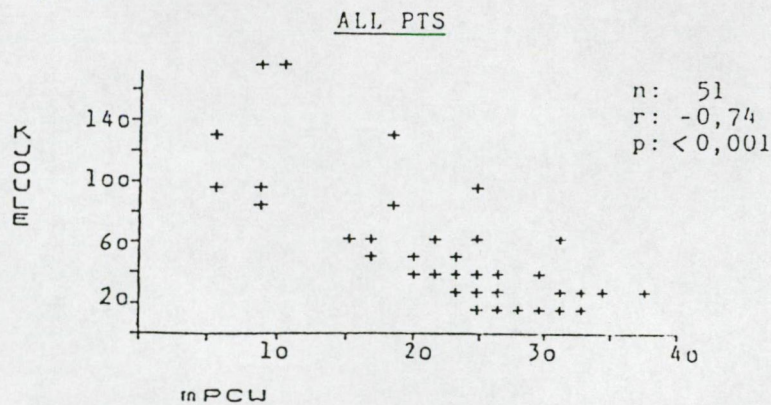


Fig. 4. — Correlation between Maximal exercise capacity (kJoule) and estimated mPCW. Meaning of n , p , r can be seen above.

The correlations between parameters of left ventricular ejection function (PEP/LVET, FS, rEF) and maximal exercise capacity in the subgroups created according to the patients' age, body weight and physical activity are illustrated on the tables.

The correlation between maximal exercise capacity and PEP/LVET became closer in every subgroup than it was in the whole group (table I).

Table I. — *Correlation between maximal exercise capacity and PEP/LVET*

	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i> <
Whole group	51	-0.35	0.001
<i>Subgroups</i>			
Body weight			
56-69 kg	10	-0.66	N.S.
70-85 kg	32	-0.60	0.001
86-100 kg	9	-0.58	N.S.
Z transformation	51	-0.61	0.001 (U-test)
Age			
17-39 years	20	-0.63	0.01
40-54 years	22	-0.57	0.01
55-67 years	9	-0.54	N.S.
Z transformation	51	-0.59	0.001 (U-test)
Physical activity			
active	29	-0.59	0.001
inactive	22	-0.48	0.02
Z transformation	51	-0.55	0.001 (U-test)

Table II demonstrates the correlations between maximal exercise capacity and FS. The correlation was stronger in all subgroups except one, than it was in the whole group.

The correlations became closer between maximal exercise capacity and rEF as well, considering the subgroups, than they were in case of all patients (table III).

Thus, on the basis of the above results, taking into account the age, body weight, and physical activity made the correlations between the considered parameters of left ventricular ejection function and maximal exercise capacity mostly closer. However in some subgroups, probably because of the low number of patients, these were not or only moderately significant.

Applying the Z transformation to verify that the separation of the patients into subgroups resulted in definitely closer correlations, than

Table II. — *Correlation between maximal exercise capacity and FS*

	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i> <
<i>Whole group</i>	51	0.47	0.001
<i>Subgroups</i>			
Body weight			
56-69 kg	10	0.75	0.02
70-85 kg	32	0.75	0.001
86-100 kg	9	0.72	0.05
Z transformation	51	0.75	0.001 (U-test)
Age			
17-39 years	20	0.84	0.001
40-54 years	22	0.60	0.01
55-67 years	9	0.41	N.S.
Z transformation	51	0.70	0.001 (U-test)
Physical activity			
active	29	0.71	0.001
inactive	22	0.68	0.01
Z transformation	51	0.70	0.001 (U-test)

Table III. — *Correlation between maximal exercise capacity and rEF*

	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i> <
<i>Whole group</i>	31	0.54	0.01
<i>Subgroups</i>			
Body weight			
56-75 kg	16	0.80	0.001
76-98 kg	15	0.67	0.01
Z transformation	31	0.75	0.001 (U-test)
Age			
17-41 years	19	0.64	0.01
42-64 years	12	0.68	0.02
Z transformation	31	0.66	0.01 (U-test)
Physical activity			
active	16	0.69	0.02
inactive	15	0.64	0.02
Z transformation	31	0.67	0.001 (U-test)

they were in the whole groups, we did find that each of the so-called common correlation coefficient was high enough to this verification. The values of the common correlation coefficients can be seen on the tables. Applying the U-test, the level of significance of these common correlations proved to be high.

Table IV. — *Correlation between maximal exercise capacity and mPCW*

	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i> <
<i>Whole group</i>	51	-0.74	0.001
<i>Subgroups</i>			
Body weight			
56-69 kg	10	-0.63	0.05
70-85 kg	32	-0.75	0.001
86-100 kg	9	-0.68	0.05
Z transformation	51	-0.73	0.001 (U-test)
Age			
17-39 years	20	-0.77	0.001
40-54 years	22	-0.70	0.001
55-67 years	9	-0.91	0.001
Z transformation	51	-0.77	0.001 (U-test)
Physical activity			
active	29	-0.73	0.001
inactive	22	-0.74	0.001
Z transformation	51	-0.73	0.001 (U-test)

Close correlation was found between mPCW and maximal exercise capacity in the whole group and it remained similar in the subgroups as well. Here the level of correlation was not affected by the age, body weight and physical activity of the patients (table IV).

Summarizing the above data, the following conclusions can be drawn. The maximal exercise capacity correlates weakly or moderately with the noninvasive parameters of left ventricular ejection function obtained at rest in patients with dilated cardiomyopathy, but the correlations will be closer when investigating those in subgroups homogenous according to age, body weight and physical activity of the patients.

The estimated mPCW shows close correlation with the maximal exercise capacity and its level is not affected by the patients' age, body weight and physical activity.

Discussion

The main determinants of the maximal exercise capacity are central haemodynamic parameters such as the cardiac output and left atrial filling pressure and the state of peripheral perfusion, too.

As far as the explanations of our findings are concerned we think that the left atrial filling pressure i.e. the mPCW is a much more complex parameter than the parameters of ejection function are. Although the

relation between these parameters seems to be mutual, the left atrial filling pressure probably influences more profoundly the left ventricular ejection function, particularly its changes during exercise.

The above opinion is consistent with the observation that at a high level of mPCW the fatigue and not the dyspnoea makes relatively often the patients terminate the exercise test, indicating that the increase in left atrial filling pressure can cause by different ways a decrease of the forward flow, consequently a decrease in the peripheral perfusion. One of the most important possibilities may be the compromise of the right ventricular ejection function being sensitive to the increased afterload i.e. pulmonary arterial pressure, particularly when the right ventricular myocardium is impaired as well. With dilated cardiomyopathy this is often the case.

As far as the effect of age, body weight and physical activity on the left ventricular ejection function and the lack of this effect on the mPCW is concerned, one can speculate that the modifying effect of the above factors on the cardiac output as well as on the peripheral perfusion at a given level of left ventricular ejection function has significant influence on the maximal exercise capacity, while in case of left atrial filling pressure this influence is probably not significant. The mPCW seems to be a more decisive and independent factor for defining the exercise capacity than the ejection function is.

The relatively low number of the patients, particularly in some of the subgroups, is a limitation of our study and makes the results and the conclusions only preliminary, yet the demonstrated data can encourage further investigations.

REFERENCES

- BAKER, B.J., WILEN, M.M., BOYD, L.M., DINH, H. & FRANCIOSA, J.A. — Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am. J. Cardiol.*, 1984, 54, 596-599.
- BAR-SHLOMO, B.Z., DRUCK, M.N., MORCH, J.E., JABLONSKY, G., HILTON, J., FEIGLIN, D.H.L. & McLAUGHLIN, P.R. — Left ventricular function in trained and untrained healthy subjects. *Circulation*, 1982, 65, 484-489.
- BENGE, W., LITCHFIELD, R.L. & MARCUS, M.L. — Exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1980, 61, 955-959.
- DÉKÁNY, M., VÁNDOR, L., KÉKES, E., REIF, E., BERENTEY, E. & ANTALÓCZY Z. — Estimation of left atrial filling pressure by apexcardiography, reliability of new parameters. *Acta Cardiol.*, 1990, 2, 113-120.
- FINK, L.L., WILSON, J.R. & FERRARO, N. — Exercise ventilation and pulmonary artery wedge pressure in chronic stable congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1986, 57, 249-253.
- FRANCIOSA, J.A., PARK, M. & LEVINE, T.B. — Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1981, 47, 33-39.

- FRANCIOSA, J.A., BAKER, B.J. & SETH, L. — Pulmonary versus systemic haemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure. *Am. Heart J.*, 1985, 110, 807-813.
- HAKKL, A.H., WEINREICH, D.J., DEPACE, L. & ISKANDRIAN, A.S. — Correlation between exercise capacity and left ventricular function in patients with severely depressed left ventricular function. *J. Cardiac Rehabil.*, 1984, 4, 38-43.
- PORT, S., COBB, F.R., COLEMAN, R.E. & JONES, R.H. — Effect of age on the response of the left ventricular ejection fraction to exercise. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 1133.
- SNEDECOR, G.W. & COCHRAN, W.G. — *Statistical methods*. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1971, 185-188.
- SZLACHCIC, J., MASSIE, B.M., KRAMER, B.L., TOPIC, N. & TUBAU, J. — Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1985, 55.

Address for correspondence: Dr. Dékány Miklós, Budapest, Újvidék tér 6, 1145 Hungary.

PROGNOSTIC VALUE OF SIMPLE EXERCISE TEST PARAMETERS IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

Received for publication, January 3, 1995

by

M. DÉKÁNY, N. NYOLCZAS, E. REIF, J. FIÓK,
L. VÁNDOR and A. PAKSY

Postgraduate Medical University, Budapest (Hungary)

Prognostic value of simple exercise test parameters in patients with dilated cardiomyopathy — *The prognostic value of maximal exercise capacity as well as that of the simple exercise systolic blood pressure and heart rate variables were evaluated in 50 patients with dilated cardiomyopathy. Patients were treated beside digitalis and/or diuretics with vasodilators aggressively. Exercise was performed on an upright bicycle ergometer. Continuous, multistage, symptom limited, maximal tests were carried out. Patients were followed up for 23.5 ± 15.2 months.*

Both one-way and multivariate analyses of data showed, that not only the maximal exercise capacity related significantly to the survival, but the several simple systolic blood pressure and heart rate variables (their values at peak exercise and their increase during the test) did so as well. Considering parameters separately, maximal exercise capacity was found the strongest predictor of survival, though the power of the calculated rate-pressure product at peak exercise, that of the systolic blood pressure at peak exercise as well as that of the increase in heart rate during the test proved nearly as strong as the maximal exercise capacity did. Anyway, the multivariate analysis showed that the former parameters were dependent on maximal exercise capacity. Some parameters with individual prognostic value proved independent from each other. Combined consideration of the systolic blood pressure at peak exercise and the increase of heart rate during exercise resulted in the highest predictive power which exceeded even the power of maximal exercise capacity.

Investigating the diagnostic significance of dyspnea and fatigue as limiting symptoms it was established, that patients interrupted the tests because of dyspnea showed poorer parameters of exercise capacity and left ventricular function and their stage of heart failure was more severe clinically.

In conclusion, exercise capacity bears a significant value in identification of patients with poor prognosis in dilated cardiomyopathy. Beside the maximal exercise capacity the behaviour of the systolic blood pressure and heart rate hold significant prognostic information as well.

KEY WORDS

Dilated cardiomyopathy

Maximal exercise test

Prognostic value of exercise parameters

Introduction

Dilated cardiomyopathy is known for its poor prognosis (Fuster *et al.*, 1981; Keogh *et al.*, 1988). Nearly half of the heart transplant recipients is suffering from this illness. In the same time it is remarkable that about one third of patients remains stable or even shows improvement (Figulla *et al.*, 1985). The identification of parameters enabling us predict prognosis reliably seems to be important in proper timing of treatment modalities and possibly in pointing out the main targets of therapy, too.

In the present study we aimed at evaluating the prognostic value of maximal exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy treated by vasodilators aggressively. Our further aim was to investigate the predictive value of other simple exercise variables measured and calculated routinely.

Patients

Fifty patients, 43 male and 7 female were evaluated. Their mean age was 41.7 ± 10.4 years (range: 18-66 years). The diagnosis of dilated cardiomyopathy was based on standard criteria (Report of W.H.O./I.S.F.C. task force, 1980). In every case 2D colour flow Doppler echocardiography, in 21 of them diagnostic left and right heart catheterization and coronary angiography were performed as well. The clinical grade of heart failure was in average 2.3 ± 0.6 NYHA class (range: 1-4 class). Patients were treated with digitalis, diuretics, ACE inhibitors (captopril or enalapril) as well as with direct vasodilators (dihydralazine and long acting nitrate), too. They were followed up for a

period of 23.5 ± 15.2 months (range: 1-60 months). Seventeen patients died, 7 were lost until finishing the study.

Methods

When patients were enlisted symptom limited, multistage, continuous, maximal exercise test was performed on an upright bicycle ergometer. Every stage lasted 3 minutes. The initial workload and its increase after every 3rd minute amounted to 30 Watts. Blood pressure, heart rate, ECG and symptoms were monitored continuously.

Variables measured and calculated were as follows: maximal exercise capacity (MEC), rate-pressure product at peak exercise (DP_{max}), rate-pressure product at rest (DP), the difference between DP_{max} and DP (ΔDP), the systolic blood pressure at peak exercise (P_{max}), the increase of systolic blood pressure during the test (ΔP), the heart rate at peak exercise (Fr_{max}), the increase of heart rate during the test (ΔFr).

Concerning the statistical methods patients were divided into 2 subgroups according to the mean values of every considered variable. Survival curves of patients belonging to the above subgroups were estimated by Kaplan-Meier method. The difference between the respective curves were investigated by Mantel-Cox analysis. The mortality rate and relative risk of death in the subgroups were calculated as well. The prognostic value and the order of predictive power of variables were evaluated by multivariate stepwise regression analysis (Cox model). The interdependence of variables related significantly to survival were investigated by linear regression analysis (multicorrelation matrix was created).

Results

The results of one way analysis i.e. the comparisons of different prognostic parameters in subgroups are illustrated in table I. It is important to note, that second subgroups contain patients whose exercise variables were poorer. The probability of survival for patients belonging to these second subgroups was less. The differences between the survival data of the 1st and 2nd subgroups proved significant in cases of every investigated variable. The 2 years mortality rate was 4 times higher in the 2nd subgroups with the exception of 2 variables: in the case of Fr_{max} and ΔP the differences were smaller. The relative risk of death in the 2nd subgroups was strikingly high in cases of following variables: MEC, DP_{max} , P_{max} , ΔDP as well as ΔFr while the difference in risk of death between subgroups was only moderate in case of ΔP and Fr_{max} .

Table I. — Comparisons of different prognostic parameters of subgroups created by dividing patients at the mean value of the respective variables

Exercise variable	Difference in survival rates	Mortality rate (2 year) %	Relative risk of death (in 2nd subgroup)
MEC	$p < 0.01$	1st subgroup: 10 2nd subgroup: 40	6.17
DP _{max}	$p < 0.01$	1st subgroup: 10 2nd subgroup: 40	6.07
P _{max}	$p < 0.01$	1st subgroup: 10 2nd subgroup: 40	4.85
ΔFr	$p < 0.05$	1st subgroup: 10 2nd subgroup: 40	3.93
ΔDP	$p < 0.05$	1st subgroup: 12.5 2nd subgroup: 35	5.42
ΔP	$p < 0.01$	1st subgroup: 10 2nd subgroup: 40	2.73
Fr _{max}	$p < 0.05$	1st subgroup: 17 2nd subgroup: 37	2.59

First subgroups: patients with higher respective variable values than the respective mean value in the whole group. Second subgroups: patients with lower or equal to respective variable values than the respective mean value in the whole group. MEC: maximal exercise capacity; DP_{max}: rate-pressure product at peak exercise; P_{max}: systolic blood pressure at peak exercise; ΔFr: increase in heart rate during the test; ΔDP: increase of rate-pressure product during the test; ΔP: increase of systolic blood pressure during the test; Fr_{max}: heart rate at peak exercise.

Table II comprises the results of multivariate analysis: the order of predictive value of exercise variables were similar to those shown by one-way analysis, i.e. MEC, DP_{max}, P_{max} and ΔFr had the strongest, while ΔP and Fr_{max} had the weakest predictive value. Though each of the considered variables related significantly to the survival.

Table II. — Order of predictive value of the investigated exercise variables

Step no.	Variable	Log. likelihood	Improvement of chi-square
0	Basic value	-57 453	
1	MEC	-51 576	11 753
2	DP _{max}	-51 583	11 741
3	P _{max}	-52 298	10 310
	ΔFr	-50 906	2784
4	ΔDP	-52 481	9944
5	ΔP	-54 001	6903
	Fr _{max}	-52 398	3207

MEC: maximal exercise capacity; DP_{max}: rate-pressure product at peak exercise; P_{max}: systolic blood pressure at peak exercise; ΔFr: increase in heart rate during the test; ΔDP: increase of rate-pressure product during the test; ΔP: increase of systolic blood pressure during the test; Fr_{max}: heart rate at peak exercise. Statistical method: Cox Model, stepwise regression analysis.

In order to determine the exact interdependence of exercise variables multicorrelation matrix was calculated. The majority of correlations proved strong ($r = 0.71-0.94$), only two of them, the correlation between Fr_{max} and P_{max} , that of ΔFr and ΔP proved weak ($r = 0.32-0.40$) and one of them, the correlation between Fr_{max} and ΔP did not reach significant level. Moderate correlation was found between ΔFr and P_{max} ($r = 0.58$). Thus, the correlations between exercise heart rate (Fr_{max} , ΔFr) and exercise systolic blood pressure (P_{max} , ΔP) variables were only moderate or rather weak. Considering the relations of MEC to other exercise variables they were found close ($r = 0.71-0.87$) with two exceptions: Fr_{max} and ΔP correlated only moderately with MEC ($r = 0.60$ and $r = 0.61$ respectively).

It is worth noting that Fr_{max} showed the lowest correlations with other exercise variables among them with those having the highest predictive value for survival, i.e. with MEC, DP_{max} and with P_{max} ($r < 0.64$). Investigating the significance of limiting symptoms patients whose exercise tests had been interrupted because of fatigue had more favourable exercise variables than those had whose tests had been interrupted because of dyspnea. Although in the difference of survival rate of the above subgroups did not reach significant level (details not shown). A decrease in systolic blood pressure with more than 10 mmHg at the end of the test indicated significantly poorer exercise variables. This decrease gave a suggestion of less probability for survival too, though the differences between subgroups did not reach significant level either.

Discussion

Nowadays the reliable grading of heart failure severity and exact judgment of life expectancy of patients has been given an actual importance by broadening of therapeutical possibilities. For the most serious cases a usually successful surgical therapy the heart transplantation is at our disposal. New drug treatment modalities are available; optimal timing of their application can differ from each other according to grade of heart failure and life expectancy of patients. The fact that the heart transplantation can be considered as a definitive treatment with ever decreasing risk, while there is a constant disproportion between donor hearts and recipients on the waiting list makes the decision on priority for operation a difficult problem not only in professional, but in moral aspect as well. Selecting patients with the highest risk on the basis of clinical parameters gives the possibility of subjective bias (Keogh *et al.*, 1988; Mancini *et al.*, 1991). The clinical state can be variable depending on the treatment applied and other factors (Stevenson *et al.*, 1989).

Great number of the respective publications mirrors the effort of estimating prognosis more accurately; beside clinical variables they evaluate hemodynamic, neurohumoral, rhythm-disturbance as well as functional capacity variables, too. The majority of publications agrees with each other on establishing that maximal exercise capacity is a parameter of high prognostic value (Cleland *et al.*, 1987; Cohn *et al.*, 1986; Cohn *et al.*, 1988; Likoff *et al.*, 1987; Mancini *et al.*, 1991; Slachcich *et al.*, 1985), though there are opposite results, too (Griffin *et al.*, 1991).

By means of exercise test one can obtain beside MEC other simple variables (changes in heart rate and blood pressure during exercise as well as qualitative parameters such as limiting symptoms), whose prognostic value has been investigated in details in coronary artery disease but has not been or scarcely has been in dilated cardiomyopathy.

Our results stand for the observations according to which MEC is significant predictor of survival in dilated cardiomyopathy. Both univariate and multivariate analysis have shown, that among the investigated exercise parameters it had the strongest predictive. This result is not surprising taking into account that main determinants of MEC, as the left and right ventricular function and the state of peripheral circulation, are determinants of severity and prognosis of heart failure as well.

As far as the other investigated simple exercise parameters are concerned they were found prognosticators of survival, too. Their predictive power proved different: DP_{max} , P_{max} as well as ΔFr were found to have the highest (nearly equal to the power of MEC), while ΔP and Fr_{max} showed the lowest values.

Our investigations—unpublished so far—and those of others (Weber *et al.*, 1985) show that mean values of the above exercise parameters distinguish patients in respect of their left ventricular function and clinical state into significantly different subgroups. Patients with more favourable exercise parameters showed more advantageous clinical state and left ventricular function.

Applying multivariate analysis (Cox model) made possible to investigate not only the order of predictive values of parameters, but to evaluate the interdependence of them as well. By this way we were able to identify the independent variables as well as to establish their power if they were considered in combination. This way of analysis showed that exercise heart rate and systolic blood pressure parameters were dependent on MEC. That is, why they did not increase its prognostic value. Two variables, the P_{max} and ΔFr with high predictive power proved independent from each other. Their joined power exceeded not only their separate values but even the predictive power of MEC. Two other variables ΔP and Fr_{max} were also found to be



independent from each other. They had the lowest separate predictive power; even their joined consideration did not result in higher power than that of any other parameter had.

The exact levels of correlations were tested by linear regression analysis by creation a multicorrelation matrix. Data were consistent with the result of Cox analysis: on the one hand the MEC correlated significantly with the other considered variables, on the other the exercise heart rate and systolic blood pressure variables correlated with each other only moderately or weakly and even the absence of correlation (between Fr_{max} and ΔP) was found.

The above results are in accordance with the observation that the ability of patients to accommodate to exercise by increase of stroke volume and that of heart rate becomes disproportional as their illness progresses (Weber *et al.*, 1985; Francis, 1987; Meiler *et al.*, 1987). The more severe the heart failure is, the greater role in maintaining of a sufficient cardiac output the heart rate plays, while stroke volume hardly increases, remains unchanged or even decreases during exercise. The behaviour of stroke volume is reflected, with some modifying effect of systemic vascular resistance, to that of the blood pressure in our setting.

Patients with favourable clinical and hemodynamic picture and advantageous life expectancy are characterized by high Fr_{max} attained by great ΔFr and by high ΔP which has resulted in a high P_{max} . However, rather the high ΔFr , than Fr_{max} and high P_{max} , than ΔP are typical of these patients. The explanation is that in case of severe heart failure the heart rate is higher at rest so a little increase in heart rate during exercise can result in a high Fr_{max} . The situation is contrary in case of systolic blood pressure as its resting level is lower if heart failure is severe.

Considering the limiting symptoms we can state that fatigue tends to be prognostically more favourably than the dyspnea is, anyway the differences did not reach significant level. Further investigations are needed to throw light on their prognostic role.

Finally on the basis of our results we conclude that in patients with dilated cardiomyopathy, treated by vasodilators aggressively, MEC is suitable for prediction of life expectancy of patients. Supposingly its repeated evaluation is useful for assessing the measure of progression and the effect of different treatments. Other simple exercise parameters possess also prognostic value, though they are not independent from MEC. However they can serve the deeper understanding and more precise evaluation of pathophysiologic mechanisms, existing in dilated cardiomyopathy with different grade of heart failure, during dynamic exercise. Assessment of the behaviour of these simple variables can even give the possibility of an insight into the effects of

different vasodilators on the exercise hemodynamics in patients with dilated cardiomyopathy.

REFERENCES

- CLELAND, J. G. F., DARGIE, H. J. & FORD, I. — Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br. Heart J.*, 1987, 58, 572-582.
- COHN, J. N., ARCHIBALD, D. G., ZIESCHE, S., FRANCIOSA, J. A., HARSHTON, W. E., TRISTANI, F. E., DUNCAN, W. B., JACOBS, W., FRANCIS, G. S., FLOHR, K. H., GOLDMAN, S., COBB, F. R., SHAH, P. M., SAUNDERS, R., FLETCHER, R. D., LOEB, H. S., HUGHES, V. C. & BAKER, B. — Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Result of a Veterans Administration Cooperative Study. *N. Eng. J. Med.*, 1986, 314, 1547-1552.
- COHN, J. N. & RECTOR, T. S. — Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am. J. Cardiol.*, 1988, 62, 25A-30A.
- FIGULLA, H. R., RALPH, G., NIEGER, M., LUIG, H. & KREUZLER, H. — Spontaneous hemodynamic improvement or stabilisation and associated biopsy findings in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation*, 1985, 71, 1095-1104.
- FRANCIS, G. S. — Hemodynamic and neurohumoral responses to dynamic exercise: normal subject versus patients with heart disease. *Circulation*, 1987, 76 (suppl. VI), VI-11.
- FUSTER, V., GERSCH, B. I., GIULIANI, E., TAJIK, A. J., BRANDENBURG, R. O. & FRYE, R. L. — The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1981, 47, 525-531.
- GRIFFIN, B. T., PREDIMAN, K., SHAH, P. M., FERGUSON, J. & RUBIN, S. A. — Incremental prognostic value of exercise hemodynamic variables in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease or dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1991, 67, 848-853.
- KEOGH, A., FREUD, J., BARON, D. & HICKIE, J. — Timing of cardiac transplantation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1988, 61, 418-422.
- LIKOFF, M. J., CHANDLER, S. L. & KAY, H. R. — Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1987, 59, 634-638.
- MANCINI, D., EISEN, H., KUSSMAUL, W., MULL, R., EDMUNDS, H. & WILSON, J. — Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 1991, 83, 778-786.
- MEILER, S. E. L., ASHTON, J. J., MOESCHBERGER, M. L., UNVERFERTH, D. V. & LEILER, C. D. — An analysis of determinance of exercise performance in congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 1987, 113, 1207-1217.
- Report of the W.H.O./I.S.F.C. task force on the definition and classification of cardiomyopathies. — *Br. Heart J.*, 1980, 44, 662-673.
- SLACHCICH, J., MESSI, B. M., KRAMER, B. L., TOPIC, N. & TUBAU, J. — Correlates and prognostic implications of exercise capacity in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1985, 55, 1037-1042.
- STEVENSON, L. W., DRACUP, K. A. & TILLISH, J. H. — Efficacy of medical therapy tailored for severe congestive heart failure in patients transferred for urgent cardiac transplantation. *Am. J. Cardiol.*, 1989, 63, 461-464.
- WEBER, K. T. & JANICKI, J. S. — Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am. J. Cardiol.*, 1985, 55, 22A-30A.

Address for correspondence: Miklós Dékány, Postgraduate Medical University, 2nd Clinic of Medicine, H-1389 Budapest, Szabolcs u 35, P.O. Box 112, Hungary.

Terheléses vizsgálati paraméterek és egyszerű, noninvazív bal kamra funkciós változók prognosztikus értéke dilatatív cardiomyopathiában

Nyolczas Noémi dr., Dékány Miklós dr., Reif Éva dr.¹, Vándor László dr.², Fiók János dr. és Préda István dr.

Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Préda István dr.)

Anaesthesiológiai és Intenzív Therapiás Tanszék (igazgató: Károvi János dr.)¹

Országos Kardiológiai Intézet, Budapest, Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Káli András dr.)²

A szerzők egyszerű noninvazív paraméterek prognosztikus értékét vizsgálták dilatatív cardiomyopathiában. A vizsgált 50 beteg (43 férfi és 7 nő, átlag NYHA osztály: 2.3) digitális, diuretikum és vazodilatátor kezelésben részesült. Minden betegnél ülő kerékpár-ergométeren maximális, többlépcsős, panaszhatárolt terheléses vizsgálat történt. Az értékelt paraméterek a következők voltak: a szívfrekvencia, a szisztolés vérnyomás, a belőlük számított kettős szorzat érték a terhelés maximumán, valamint változásuk a terhelés során, a maximális terhelési kapacitás, a lineáris ejekciós frakció (M-mód echokardiográfia), a közepes pulmonális kapilláris éknyomás (apexkardiográfia) és a szívelégtelenség klinikai súlyossága (NYHA funkcionális osztály). A betegek átlagos követési ideje 24 hónap volt. Mind az egyváltozós, mind a többváltozós túlélési analízist alkalmazva azt tapasztalták, hogy a lineáris ejekciós frakción kívül valamennyi vizsgált paraméter szignifikáns összefüggést mutatott a túléléssel. Az egyváltozós analízis eredménye alapján legkiemelkedőbb prediktív értékkel a maximális terhelési kapacitás, a maximális terhelési szinten számított kettős szorzat érték és az akkor mért szisztolés vérnyomás, valamint a közepes pulmonális kapilláris éknyomás rendelkezett. A többváltozós analízis a terhelés maximumán számított kettős szorzat és a pulmonális kapilláris éknyomás kiemelkedően magas együttes prediktív értékét bizonyította.

Kulcsszavak: dilatatív cardiomyopathia, maximális terhelési kapacitás, noninvazív bal kamra funkciós paraméterek, prognózis

A dilatatív cardiomyopathia ismeretlen eredetű, a bal, vagy mindkét kamra dilatációjával, csökkent miokardium kontraktilitással és ejekciós funkcióval járó kórkép (30). A kardiális morbiditás és mortalitás gyakori, sőt egyre gyakoribb okát képezi (1, 4, 19). Bár hosszú túlélésekről beszámoló közlemények is ismeretesek (7, 11, 16, 18, 31), a kórkép prognózisa általánosan kedvezőtlen (10, 13, 15, 22). Évente a betegek 10–50%-a hal meg. Tovább növeli a kórkép jelentőségét az a megfigyelés, hogy leggyakrabban az aktív, 30–55 év közötti korosztályt érinti.

Prognostic value of exercise parameters and simple, non-invasive variables of left ventricular function in dilated cardiomyopathy. Authors assessed the prognostic value of some simple, routinely used non-invasive parameters in dilated cardiomyopathy. Fifty patients, 43 male and 7 female, mean NYHA class 2.3, treated with digitalis, diuretics and vasodilators, were tested. Mean follow up time was 24 months. The evaluated parameters were as follows: maximal exercise capacity, heart rate, systolic blood pressure, as well as rate-pressure product at peak exercise, their increase during the test, fractional shortening measured by M-mode echocardiography, mean pulmonary capillary wedge pressure estimated by apexcardiography and clinical grade of heart failure (NYHA class). Exercise test was multistage, symptom limited, maximal upright bicycle ergometer test. Both one-way and multivariate analysis showed that except of fractional shortening all of the evaluated parameters related significantly to the survival. According to the one-way analysis maximal exercise capacity, rate-pressure product and systolic blood pressure at peak exercise as well as the estimated value of mean pulmonary capillary wedge pressure proved to be the strongest prognosticators. Multivariate analysis showed that the prognostic value of the rate-pressure product at peak exercise and that of the estimated mean pulmonary capillary wedge pressure proved to be additive, their combined consideration resulted in the highest accuracy of prediction.

Key words: dilated cardiomyopathy, maximal exercise capacity, non-invasive parameters of left ventricular function, prognosis

Napjainkban a dilatatív cardiomyopathiában alkalmazható terápiás lehetőségek jelentősen kibővültek. E kezelési módok optimális időzítését és alkalmazását a betegség súlyossága, illetve a beteg életkilátása határozzák meg (29, 37).

Mindezek alapján érthető, hogy mind diagnosztikus, mind terápiás szempontból nagy jelentőségű olyan faktornak a megismerése, melyek kijelölhetik a legnagyobb rizikójú, a várhatóan legrövidebb élettartamú, gyorsan progrediáló eseteket. A legfontosabb prognosztikus értékű

paraméterek megtalálása révén lehetővé válhat a kezelési célok és módszerek helyes megválasztása. Amennyiben ugyanis sikerül a túléléssel megbízhatóbban összefüggő paramétereket kijelölnünk, ésszerű terápiás törekvést jelenthet ezek kedvező irányba történő befolyásolása.

Jól tükrözi a megbízható prognosztizálás jelentőségét a szívtranszplantációra kerülő betegek kiválasztásának problémája. A transzplantációra váró betegek és a donor szívek száma között fennálló egyre feszítőbb aránytalanság (15) súlyos gondot jelent mind szakmai, mind etikai szempontból. A legnagyobb rizikójú betegek kijelölése pusztán klinikai jellemzők alapján szubjektív döntések lehetőségét hordozza magában (20, 25). Objektív, mérhető paraméterek felhasználása révén a leginkább veszélyeztetettek, a transzplantációra valóban rászorulók megbízhatóbban kiválogathatók.

Az elmúlt években megjelent nagyszámú közlemény mutatja a prognózis mind pontosabb megítélésére irányuló törekvéseket. E tanulmányok a klinikai, a hemodinamikai és a neurohumorális tényezők mellett a funkcionális kapacitás jelentőségét hangsúlyozzák. A legtöbb közlemény egyetért a maximális terhelési kapacitás kiemelkedő prognosztikus jelentőségében mind dilatatív cardiomyopathia, mind ischaemiás szívbetegség okozta szívelégtelenségben (3, 5, 6, 23, 32, 34). Ugyanakkor a terheléses vizsgálatok során egyszerűen meghatározható vérnyomás és szívfrekvencia paraméterek prognosztikus jelentőségét elemző vizsgálatok eredményeiről ez ideig inkább csak ischaemiás szívbetegségben közöltek adatokat (26).

Tanulmányunkban a maximális terhelési kapacitás prediktív értéke mellett az egyszerű terheléses vérnyomás és szívfrekvencia jellemzők prognosztikus értékét dilatatív cardiomyopathiában vizsgáltuk. Értékeljük továbbá, hogy a terheléses paraméterek prediktív értéke növelhető-e a szívelégtelenség klinikai súlyossága (NYHA funkcionális osztály), valamint két egyszerű, noninvazív, bal kamra funkciós paraméter (az apexkardiográfiás módszerrel becsült bal pitvari töltőnyomás — mPCW_a — és az ejekciós funkció becslésére szolgáló M-mód echokardiográfiás módszerrel mért lineáris ejekciós frakció — deltaD% —) figyelembevételével.

Betegek

50 beteget (43 férfi, 7 nő) vizsgáltunk. Átlagéletkoruk 41.7 ± 10.4 év (18–66 év) volt. A dilatatív cardiomyopathia diagnózisát standard kritériumok (30) alapján állítottuk fel. 2D színikódolt Doppler echokardiográfiás vizsgálat minden betegnél, míg diagnosztikus jobb és bal szívfél katéterezés, valamint koronarográfia 21 esetben történt. A betegek szívelégtelenségének klinikai súlyossága a NYHA osztályozás szerint I–IV-ig terjedt, átlagosan 2.3 ± 0.6 volt. A tanulmányba történő besoroláskor minden esetben sinus ritmust észleltünk, 10 betegnek bal Tawara-szár blokkja volt. Az alkalmazott gyógyszeres kezelés digitális és diuretikumok mellett ACE gátlókból (captopril vagy enalapril), valamint direkt hatású értágítókból (dihydralazin és hosszú hatású nitrát) állt. A követés tartama átlagosan 23.5 ± 15.2 (1–60) hónap volt. Ezalatt 17 beteg meghalt (a halál oka 8 esetben hirtelen halál, 7 esetben progresszív szívelégtelenség és 2 esetben cerebrális embólia volt), 7 beteggel megszakadt a kapcsolat, így őket nem tudtuk a vizsgálat végéig követni.

Módszerek

A vizsgálat kezdetén a nyugalmi bal kamra funkciós paraméterek meghatározása mellett minden esetben terheléses vizsgálat történt. Ülő kerékpár-ergométeren folyamatos, többlépcsős, panaszhatárolt terhelést végeztünk. Az első lépcsőben 30 W-os terhelést alkalmaztunk, melyet minden 3. perc után 30 W-tal növeltünk. Folyamatos EKG monitorozás, s minden percben szívfrekvencia- és vérnyomás-ellenőrzés történt. A vizsgálat befejezésének indoka minden esetben kifáradás vagy dyspnoe volt. A vizsgálatokat ugyanaz a munkacsoport, ugyanabban a napszakban, legalább két órával a megelőző étkezést követően végezte. [A terheléses vizsgálatok során a vizsgálat korai — dyspnoe, illetve kifáradás jelentkezése előtti — megszakítását indokló komplikációt (szédülést, esetleg kollapszust okozó vérnyomásesést, malignus kamrai ritmuszavart, akut szívelégtelenséget) egy esetben sem tapasztaltunk. [A vizsgálatot a szükséges feltételek betartása mellett, az irodalom adataival egyezően (38, 39) alacsony kockázatú módszernek tartjuk, amely, ha nyugalmi dyspnoe aktuálisan nem áll fenn, NYHA III–IV stádiumú betegeknek is biztonságosan elvégezhető.] A terhelési kapacitást $\text{kJ} \cdot \text{ban} (\text{kW} \times \text{sec})$ fejeztük ki.

A következő terheléses paramétereket mértük, illetve számítottuk:

- maximális terhelési kapacitás (TK_{max});
- szisztolés vérnyomás maximális terheléskor (P_{max});
- szisztolés vérnyomás változása a terhelés alatt (deltaP);
- szívfrekvencia maximális terheléskor (F_{max});
- szívfrekvencia változása a terhelés alatt (deltaFr);
- kettős szorzat (a szisztolés vérnyomás és a szívfrekvencia szorzata) maximális terheléskor (DP_{max});
- kettős szorzat változása a terhelés alatt (deltaDP).

A számításba vett noninvazív bal kamra funkciós paraméterek mérésére a terheléses vizsgálatokat megelőző 5 órán belül került sor.

A NYHA funkcionális osztály meghatározása minden esetben két független vizsgáló véleménye alapján történt.

Az ejekciós funkció megítélésére szolgáló M-mód echokardiográfiás módszerrel mért lineáris ejekciós frakció (deltaD%) meghatározását, valamint a diagnózis felállításához alapvető fontosságú 2D színikódolt Doppler echokardiográfiás vizsgálatokat Hitachi EUB 151 echokardiográfiás készülékkel végeztük.

A bal pitvari töltőnyomást (mPCW_a) apexkardiográfiás módszerrel, a kora diasztolés gyors telődés (cR intervallum) (8, 28), valamint a preizovolumiás kontrakciós periódus (PIVCP) és az izovolumiás relaxációs periódus (IVRP) hányadosának segítségével becsültük meg (9).

Az adatok értékelésére különböző (részben egyváltozós, részben többváltozós) statisztikai módszereket alkalmaztunk.

Az egyváltozós analízis során a betegeket, a vizsgált paraméterek átlagértékét határértékként tekintve, két-két alcsoportba osztottuk. A határértékek az egyes paraméterek vonatkozásában a következők voltak: TK_{max}: 68.4 kJ, P_{max}: 154 Hgmm, F_{max}: 158 l/perc, DP_{max}: 24 600 Hgmm \times l/perc, deltaP: 36 Hgmm, deltaFr: 63 l/perc, deltaDP: 9700 Hgmm \times l/perc, NYHA: 2,3, deltaD%: 16.6%, mPCW: 17.4 Hgmm. Az így képzett alcsoportok túlélési görbéit Kaplan—Meyer módszer szerint határoztuk meg, s az összetartozó görbéket Mantel—Cox-módszerrel hasonlítottuk össze.

A paraméterek prognosztikus értékének vizsgálatát, a prediktivitás erősség szerinti rangsorolását, a paraméterek egyesített prognosztikus értékének meghatározását multivariancia analízis (Cox-modell, többváltozós, lépcsőzetes regressziós analízis) segítségével végeztük. A módszer lényege, hogy a vizsgált változókat összefüggéseikben vizsgálja, azaz minden egyes változó esetén értékeli, hogy léteznek-e az adott változótól független paraméterek (kovariánsok), melyek képesek a változó prognosztikus értékét tovább növelni. A módszer segítségével prognosztikus értéksorrend állítható fel.

Első lépésben az elemzésbe csak a terheléses paramétereket vontuk be, majd értékeltük a NYHA funkcionális osztály, a be-

csőlt bal pitvari töltőnyomás és a lineáris ejekciós frakció egyidejű figyelembevételének prognosztikus jelentőségét is.

A halálzási arányokat, valamint az összetartozó alcsoportok közötti relatív halálzási rizikót a következő összefüggések alapján határoztuk meg:

$$\text{Halálzási arány} = (1 - \text{a túlélés valószínűsége}) \times 100$$

$$\text{Relatív halálzási rizikó} = \exp \beta \text{ (1. csoport adott paraméterének átlaga - 2. csoport adott paraméterének átlaga).}$$

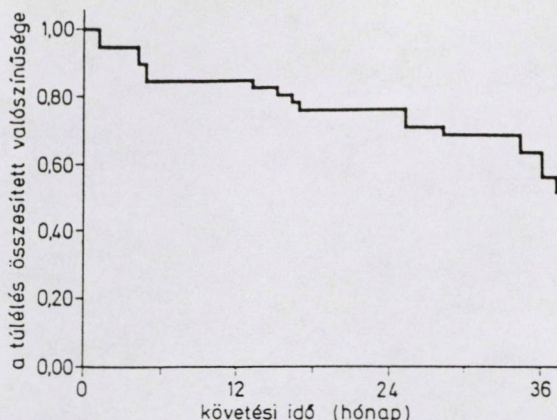
Eredmények

Az egész csoport túlélési görbét az 1. ábra illusztrálja. Az első évet a betegek 84 %-a, a másodikat 74 %-a élte túl. Az 1. táblázat valamennyi vizsgált paraméter átlagértéke alapján képzett alcsoportok túlélési és halálzási adatainak összehasonlítását mutatja be. Fontos megjegyezni, hogy a második alcsoportba mindig a kedvezőtlenebb paraméterekkel rendelkező betegeket soroltuk. Az ezekbe tartozó betegek túlélési valószínűsége minden esetben kisebbnek bizonyult. Az első és második alcsoportok túlélési valószínűsége közötti különbség — eltekintve a lineáris ejekciós frakció esetében meghatározott értéktől — minden vizsgált paraméter esetén szignifikáns volt. A két éves halálzási arány a második alcsoportokban közelítőleg négyszer magasabbnak bizonyult. Kivételt az Frmax, a deltaDP, az FS és a NYHA funkcionális osztály jelentett, ahol a különbség mérsékeltebb volt. A kedvezőtlenebb paraméterekkel bíró alcsoportok relatív halálzási rizikója különösen a TKmax, a DPmax, a deltaDP, a mPCWa, a Pmax és a deltaFr vonatkozásában volt magas, míg a deltaP és az Frmax esetében csak közepes mértékűnek bizonyult. Példaként a TKmax átlagértéke, mint elválasztó érték alapján képzett két betegcsoport túlélési görbét és ezek összehasonlítását mutatjuk be a 2. ábrán.

A továbbiakban a változók prognosztikus értékét többváltozós analízissel (Cox-modell) elemeztük. Elvégeztük az analízist kizárólag a terheléses paraméterek figyelembevételével, majd valamennyi paraméter bevonásával, s végül a matematikai és statisztikai kritériumoknak jobban megfelelő, a származtatott paraméterek (a terhelés alatti kettős szorzat értékek) bevonása nélkül is. Fontos megemlíteni, hogy a deltaD% kivételével az összes értékelte paraméter — az elemzésnek ezt a módszerét alkalmazva is — szignifikáns összefüggést mutatott a betegek túlélésével. Ami a deltaD% többváltozós analízis szerinti prediktív értékét illeti, csak az elemzésnek a származtatott paramétereket is tartalmazó változatában mutatott mérsékelt, de szignifikáns összefüggést a túléléssel.

A 2. táblázat a multivariancia analízis eredményeit reprezentálja abban az esetben, ha csak a terheléses paramétereket vettük figyelembe. A paraméterek prediktív értékek sorrendje a következő volt: a TKmax és a DPmax rendelkezett a legnagyobb (közel azonos) prediktív erővel, ezt követte a Pmax, melynek prognosztikus értékét a kovariánsként figyelembe vehető deltaFr olyan mértékben növelte, hogy a két változó együttes prediktív ereje a sorrendben első helyen álló Tmax-ét is meghaladta. A sorrendben ezután a deltaDP, a deltaP, majd az Frmax következett.

Valamennyi vizsgált paraméter figyelembevétele esetén, amennyiben a származtatott, azaz a kettős szorzat pa-

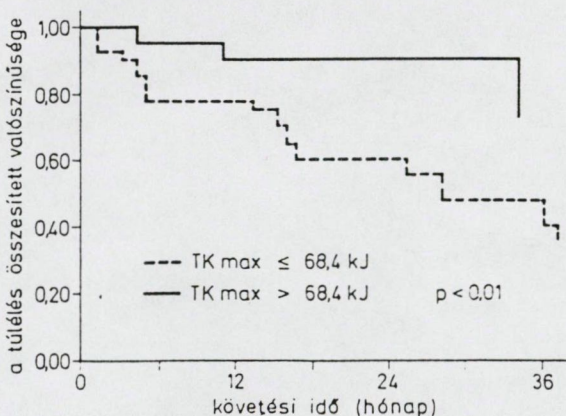


1. ábra: A vizsgált 50 dilatatív kardiomiopátiás beteg túlélési görbéje

1. táblázat: A túlélési és halálzási adatok összehasonlítása az alcsoportokban

Változó	Az alcsoportok túlélési valószínűségének különbsége	2 éves halálzási arány (%)		A halálzás relatív rizikója a 2. alcsoportban az 1. alcsoporthoz viszonyítva
		1. alcsoport	2. alcsoport	
TKmax	p<0,01	10	40	6,17
DPmax	p<0,01	10	40	6,07
deltaDP	p<0,05	12,5	35	5,42
mPCWa	p<0,003	10	45	5,26
Pmax	p<0,01	10	40	4,85
deltaFr	p<0,05	10	40	3,93
NYHA	p<0,015	20	40	3,53
delta D%	p N. S.	15	30	3,29
deltaP	p<0,01	10	40	2,73
Frmax	p<0,05	17	37	2,59

Rövidítések: TKmax: maximális terhelési kapacitás, DPmax: kettős szorzat maximális terheléskor, deltaDP: kettős szorzat változása a terhelés alatt, mPCWa: apexkardiográfiás módszerrel becsült közepes pulmonális kapilláris éknyomás, Pmax: szisztolés vérnyomás maximális terheléskor, deltaFr: szívfrekvencia változása a terhelés során, deltaD%: lineáris ejekciós frakció, deltaP: szisztolés vérnyomás változása terhelés során, Frmax: szívfrekvencia maximális terheléskor



2. ábra: A maximális terhelési kapacitás átlagértéke alapján képzett két betegcsoport túlélésének összehasonlítása (átlagérték: 68,4 kJ)

ramétereket is bevontuk az elemzésbe, a prognózist leginkább előre jelző változóknak a 3. táblázatban feltüntetettek bizonyultak. A legnagyobb prognosztikus értékűnek a terhelés maximumán számított kettős szorzat bizonyult. Kovariánsként egyedül szóba jövő mPCWa az előrejelzés értékét tovább növelte. A sorrendben a terhelés maximumán mért szisztolés vérnyomás következett, melynek prognosztikus értékét a kovariánsként figyelembe vehető NYHA funkcionális osztály jelentős mértékben növelte. Az analízisnek ebben a formájában a maximális terhelési kapacitás a prognosztikus értéksorrend 3. helyén szerepelt. Ki kell emelni, hogy a DPmax és a mPCWa együttes prognosztikus értéke kiemelkedően magasnak bizonyult.

A származtatott paraméterek bevonása nélkül a 4. táblázatban feltüntetett változók rendelkeznek a legnagyobb prediktív értékkel. Ebben a prediktív értéksorrendben a mPCWa bizonyult a legerősebbnek, értékét a tőle függetlennek tekinthető Pmax jelentős mértékben növelte. A sorrendben a TKmax, majd a NYHA funkcionális osztály és ez utóbbi kovariánsaként figyelembe vehető deltaP következett. A legnagyobb rizikójú betegek kijelölésében a mPCWa és a Pmax együttes figyelembevétele különösen értékesnek tűnik.

Megbeszélés

Tanulmányunk eredményei szerint a dilatatív cardiomyopathiás betegek túlélésével legszorosabb összefüggést mutató változók, a túlélési analízisek módszerétől, valamint az egyes elemzések során számba vett paraméterektől függetlenül némileg eltérő erőssorrendben a TKmax, a DPmax, a mPCWa és a Pmax voltak.

Mivel egy-egy paraméter prognosztikus értékét, ezek egymáshoz való viszonyát a vizsgált betegcsoport jellemzői, pl. az alkalmazott kezelés módja jelentősen befolyásolják, fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy elemzéseinket a kórképben optimálisnak tartható, digitális és diuretikum mellett crélyes vazodilatátor kezelésben is részesülő betegek csoportjában végeztük.

Az a megfigyelés, hogy a maximális terhelési kapacitás dilatatív cardiomyopathiában a túlélés nagyfokban szignifikáns prediktora, nem meglepő, ha meggondoljuk, hogy a TKmax-ot meghatározó fő tényezők (a bal és jobb kamra funkciója, a perifériás keringés és a haráncsíkt izomzat állapota) azonosak a szívelégtelenség súlyosságát és prognózisát meghatározó alapvető faktorokkal.

Ugyancsak érthető és számos irodalmi adattal egyezik (13, 21, 36) a bal kamra diasztolés működését jellemző mPCW magas prognosztikus értéke. Ez a megfigyelés egybevág azzal a megállapítással, hogy dilatatív cardiomyopathiában, a kórkép progressziójának, a klinikai tünetek súlyosságának hátterében elsősorban a bal kamra diasztolés működésének fokozódó károsodása áll (17). Ezzel összefüggésben szeretnénk rövid magyarázatot fűzni ahhoz a megfigyelésünkhöz, amely szerint több szerző adataival egyezően (25, 37) dilatatív cardiomyopathiában az ejekciós frakció a bal pitvari töltőnyomásnál alacsonyabb prognosztikus értékű. A magyarázatként szóba jövő

2. táblázat: A terheléses paraméterek prediktív értékének sorrendje (Többváltozós analízis — Cox-modell)

Step	Változó	Log valószínűség	P érték
1.	TKmax	— 51,576	0,002
2.	DPmax	— 51,583	0,001
3.	Pmax	— 52,298	0,003
	deltaFr	— 50,906	0,006
4.	deltaDP	— 52,481	0,004
5.	deltaP	— 54,001	0,008
	Frmax	— 52,398	0,008

Rövidítések magyarázata: lásd az 1 táblázatnál

3. táblázat: Valamennyi vizsgált változó prognosztikus értékének sorrendje I. (Többváltozós analízis — Cox-modell)

Step	Változó	Log valószínűség	P érték
1.	DPmax	— 43,485	0,001
	mPCWa	— 40,811	0,0001
2.	Pmax	— 44,067	0,002
	NYHA	— 42,608	0,002
3.	TKmax	— 44,240	0,003
4.	deltaDP	— 44,444	0,004
5.	deltaP	— 45,605	0,005
	deltaFR	— 42,971	0,005
6.	Frmax	— 49,209	0,022
7.	delta D %	— 51,405	0,063

Rövidítések magyarázata: lásd az 1 táblázatnál

4. táblázat: Valamennyi vizsgált változó prognosztikus értékének sorrendje II. (A származtatott paraméterek — kettős szorzat értékek — nélkül) (Többváltozós analízis — Cox-modell)

Step	Változó	Log valószínűség	P érték
1.	mPCWa	— 43,599	0,001
	Pmax	— 41,302	0,001
2.	TKmax	— 44,204	0,001
3.	NYHA	— 44,871	0,002
	deltaP	— 43,087	0,003
4.	deltaFr	— 46,063	0,013
5.	Frmax	— 49,209	0,022
6.	delta D %	— 51,405	0,063

Rövidítések magyarázata: lásd az 1 táblázatnál

tényezők a következők: az ejekciós frakciót a deltaD%-ból becsültük, amely esetében a 10 betegnél fennálló bal Tawara-szár-blokk bizonyára csökkentette a becslés pontosságát. Továbbá figyelembe kell venni, hogy a vizsgálatok nagy többsége eleve károsodott, szűk tartományban változó ejekciós funkciójú betegek csoportjában elemezte a bal kamra funkciós paraméterek prognosztikus értékét. A kórkép definíciójából következően mindig ez a helyzet áll fenn akkor, ha az elemzést dilatatív cardiomyopathiában végezzük. Ilyenkor az az eredmény, hogy az ejekciós frakció csak mérsékelt prognosztikus értékű paraméter, vagy prognosztikus szerepe ki sem mutatható, részben annak a torzulásnak a következménye, hogy értékei keskeny tartományban mozognak. A bal pitvari töltőnyomás esetében a helyzet más, értékei a kórképben

rendszerint széles határok között változnak. Ischaemiás szívbetegség esetén a két funkció károsodásának viszonya szívelégtelenség fennállásakor is más, nem ritka, hogy a diasztolés kamraműködés károsodás áll előtérben, s az ejekciós funkció csak mérsékelten károsodott, vagy megtartott lehet, azaz az ejekciós frakció széles tartományban foglal helyet. Ez is magyarázat lehet arra, hogy ilyenkor, sok szerző észlelésének megfelelően (2, 5) az ejekciós frakció bizonyul a kamrafunkciós paraméterek közül a legmagasabb prognosztikus értékűnek.

Az ejekciós frakció dilatatív cardiomyopathiában észlelt alacsonyabb prognosztikus értékét nemcsak a mérés módszerének pontatlansága, valamint a statisztikai torzulások magyarázhatják. Magyarázatul szolgálhat az is, hogy a nyugalmi ejekciós frakció nem jellemző a kórkép progressziója szempontjából fontos olyan tényezőkre, illetve változásaikra, amilyenek a betegség klinikai súlyossága, a betegek maximális terhelési kapacitása, a verővolumen nagysága, a mitrális regurgitáció mértéke, valamint a bal kamra diasztolés funkciójának károsodása.

Többszörös megfigyelések bizonyítják, hogy a nyugalmi ejekciós frakció és a szívelégtelenség klinikai súlyossága, valamint a betegek maximális terhelési kapacitása közötti összefüggés gyenge (12, 24, 33). Kimutatták, hogy a kórképben gyakori szignifikáns mitrális regurgitáció mellett, értágító kezelés hatására az ejekciós frakció alig változik, miközben az aorta felé irányuló verővolumen nagyfokban nő (35). Azt észlelték, hogy az előbbi kezelés akkor, amikor a mPCWa-t jelentősen csökkentve a túlélést szignifikánsan javította, az ejekciós frakciót alig befolyásolta (37).

A maximális terhelési szinten számított kettős szorzat magas prognosztikus értéke azzal a paraméter által hordozott komplex információtartalommal hozható összefüggésbe, amit a dilatatív cardiomyopathiás beteg által elérhető maximális szívfrekvencia és szisztolés vérnyomás jelent. Az utóbbi, ezen túlmenően, önmagában is kiemelkedő prognosztikus értékű.

A prediktív értéksorrendet tekintve fontos megfigyelésnek tartjuk, hogy a szisztolés vérnyomás és szívfrekvencia paraméterek közül a Pmax minden esetben lényegesen előkelőbb helyet foglal el, mint a deltaP, míg a frekvencia vonatkozásában a helyzet fordított. A deltaFr minden esetben megelőzi a Frmax-ot. Ezek az eredmények összhangban állnak azokkal a megfigyelésekkel, melyek szerint egyre fokozódó szívelégtelenség során a verőtér fogat és a szívfrekvencia növekedésének képessége aránytalanná válik (14, 27, 40). Minél súlyosabb a szívelégtelenség, annál inkább csak a szívfrekvencia növekedésével képes a beteg a perctér fogat növekedését elérni, míg a verőtér fogat a szívelégtelenség súlyosbodásával alig növekszik, vagy változatlan marad, esetleg csökken is a terhelés során. (Vizsgálatunkban a verővolumen viselkedését — a perifériás ellenállás hatása által módosított formában — a szisztolés vérnyomás tükrözi.) Kedvező klinikai állapotú, életkilátású betegek magas Frmax-ot érnek el jelentős terhelés alatti szívfrekvencia növekedés (deltaFr) révén és nagy terhelés alatti vérnyomás-növekedéssel (deltaP) magas maximális szisztolés vérnyomással (Pmax) jutnak el. Ezt a betegcsop-

portot azonban inkább a magas deltaFr, mint a magas Frmax, illetve inkább a magas Pmax, mint a deltaP jellemzi. Magyarázatként szolgálhat annak figyelembevétele, hogy súlyos szívelégtelenségben magasabb nyugalmi frekvencia és ennek kisebb mértékű növekedése is magas Frmax-ot eredményezhet, míg fordított a helyzet a szisztolés vérnyomás tekintetében, amely súlyosabb esetekben rendszerint alacsonyabb nyugalmi értékű.

Végezetül külön hangsúlyozzuk három paraméterpár kiemelkedően magas együttes prognosztikus értékét. A Pmax és a deltaFr a terhelés maximumán mért, a bal kamra verővolumenével aequivalensnek tekinthető vérnyomás és a frekvencia rezerv összeadódó prognosztikus értékét, míg a DPmax és a mPCWa, valamint a mPCWa és a Pmax együttesei a bal kamra nyugalmi diasztolés funkciójának (mPCWa) és a maximális terheléskor elért perctér fogat (DPmax), illetve verővolumen (Pmax) megfelelőinek együttes értékét jelenítik meg. Kiemelkedő előre jelző erejük a szívelégtelenségben szenvedő beteg terhelési reakciójának patofiziológiájából származó várakozásainknak egyértelműen megfelel.

IRODALOM: 1. *Abelmann, W. H., Lorell, B. H.*: The challenge of cardiomyopathy. *Am. J. Coll. Cardiol.*, 1989, 13, 1219—1224. — 2. *Califf, R. M., Bounous, P., Harrell, F. E. és mtsai*: Prognosis in the presence of coronary artery disease. Szerk.: Braunwald, E., Mock, M. B., Wilson, J. T.: Congestive heart failure: current research and clinical applications. New York: Grune and Stratton, 1982, 31—40. old. — 3. *Cleland, J. G. F., Dargie, H. J., Ford, I.*: Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br. Heart J.*, 1987, 58, 572—582. — 4. *Codd, M. B., Sugrue, D. D., Gersch, B. J. és mtsai*: Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 1989, 80, 564—572. — 5. *Cohn, J. N., Archibald, D. G., Ziesche, S. és mtsai*: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of Veterans Administration Cooperative Study. *N. Eng. J. Med.*, 1986, 314, 1547. — 6. *Cohn, J. N., Rector, T. S.*: Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am. J. Cardiol.*, 1988, 62, 25. — 7. *Convent, G., Dilaye, J., Beaune, J. és mtsai*: Etude pronostique des myocardopathies primitives non obstructives. *Arch. mal Coeur.*, 1980, 73, 227—237. — 8. *Dékány, M., Kékes, E., Vándor, L. és mtsai*: Investigation of the reliability of a new apexcardiographic parameter for evaluating left atrial filling pressure. XIII. European Congress on Non-Invasive Cardiovascular Dynamics. Brescia, Abstract Book, 1985, 112. old. — 9. *Dékány, M., Vándor, L., Kékes, E. és mtsai*: Estimation of left atrial filling pressure by apexcardiography, reliability of new parameters. *Acta Cardiologica*, 1990, 45, 113. — 10. *Diaz, R. A., Obasohan, A., Oakley, C. M.*: Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, 1987, 58, 393—399. — 11. *Figulla, R. H., Rahlf, G., Nieger, M. és mtsai*: Spontaneous hemodynamic improvement or stabilization and associated biopsy finding in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation*, 1985, 71, 1095—1104. — 12. *Franciosa, J. A., Park, M., Levine, T. B.*: Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1981, 47, 33—39. — 13. *Franciosa, J. A., Wilen, M., Ziesche, S. és mtsai*: Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1983, 51, 831—836. — 14. *Francis, G. S.*: Hemodynamic and neurohumoral responses to dynamic exercise: normal subject versus patients with heart disease. *Circulation*, 1987, 76, (suppl. VI), VI—11. — 15. *Fuster, J., Gersch, B., Guilianni, E. és mtsai*: The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1980, 47, 525—531. — 16. *Hatle, L., Orjaviik, O.*: Chronic myocardial disease clinical picture related

to long term prognosis. *Acta Med. Scand.*, 1976, 99, 399—405. — 17. *Hirohita, Y., Shimizu, G., Kaku, K. és mtsai*: Mechanisms of compensation and decompensation in dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1984, 54, 1033—1038. — 18. *Ikram, H., Williamson, H. G., Won, M. és mtsai*: The course of idiopathic dilated cardiomyopathy in New Zealand. *Br. Heart J.*, 1987, 57, 521—527. — 19. Incidence of congestive cardiomyopathy. Szerk.: Goodwin, J. F. és mtsai. *Congestive cardiomyopathy*. Molndal. Swedwn A. B. Hassle, 1981, 18—22. old. — 20. *Keogh, A., Freud, J., Baron, D. és mtsai*: Timing of cardiac transplantation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1988, 61, 418—422. — 21. *Keogh, A., Baron, D. W., Hickie, J.*: Prognostic guides in patients with idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 65, 903—908. — 22. *Kuhn, H., Breithardt, G., Knetiem, H. J. és mtsai*: Prognosis and possible presymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy. *Postgrad. Med. J.*, 1978, 54, 451—459. — 23. *Likoff, M. J., Chandler, S. L., Kay, H. R.*: Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischaemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1987, 59, 634—638. — 24. *Litchfield, R. L., Kerber, R. E., Bengel, W. és mtsai*: Normal exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction: compensatory mechanisms. *Circulation*, 1982, 66, 129—134. — 25. *Mancini, D., Eisen, H., Kussmaul, W. és mtsai*: Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 1991, 83, 778—786. — 26. *McNeer, J. F., Margot, S. J., Lee, K. L.*: The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischaemic heart disease. *Circulation*, 1978, 57, 64—71. — 27. *Meiler, S. E. L., Asthon, J. J., Moeschberger, M. L. és mtsai*: An analysis of determinance of exercise performance in congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 1987, 113, 1207—1217. — 28. *Mortarino, G., Ghiringhelli, S., Onofri, M. és mtsai*: Apexcardiographic evaluation of wedge pressure. *Acta Cardiol.*, 1985, 40, 119. — 29. *O'Connel, J. B., Gilbert, E. M., Reulund, D. G. és mtsai*: Enoximone as a bridge to heart transplantation the Utah experi-

ence. *J. Heart Lung Transplant.*, 1991, 10, 477—481. — 30. Report of the WHO/IFSC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br. Heart J.*, 1980, 44, 672—673. — 31. *Segal, J. P., Stapleton, J. F., McClellan, J. R. és mtsai*: Idiopathic cardiomyopathy: clinical features, prognosis and therapy. *Curr. Probl. Cardiol.*, 1978, 3, 9—49. — 32. *Slachcich, J., Mesisi, B. M., Kramer, B. L. és mtsai*: Correlates and prognostic implications of exercise capacity in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1985, 55, 1037—1042. — 33. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced ventricular ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 685—691. — 34. *Stevenson, L. W., Dracup, K. A., Tillish, J. H.*: Efficacy of medical therapy tailored for severe congestive heart failure in patients transferred for urgent cardiac transplantation. *Am. J. Cardiol.*, 1989, 63, 461—464. — 35. *Stevenson, L. W., Bruken, R. C., Belil, D. és mtsai*: Afterload reduction with vasodilators and diuretics decreases mitral regurgitation during upright exercise in advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1990, 15, 174—180. — 36. *Stevenson, L. W., Tillish, J. H., Hamilton, M. és mtsai*: Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction 20% secondary to ischaemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 66, 1348—1353. — 37. *Stevenson, L. W.*: Tailored therapy before transplantation for treatment of advanced heart failure: effective use of vasodilators and diuretics. *J. Heart Lung Transplant.*, 1991, 10, 468—476. — 38. *Tristani, F. E., Hughes, C. V., Archibald, D. G. és mtsai*: Safety of graded symptom-limited exercise testing in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1987, 76, (Suppl. VI): VI-54. — 39. *Young, D. Z., Lampert S., Graboyes, T. B. és mtsai*: Safety of maximal exercise testing in patients at high risk for ventricular arrhythmia. *Circulation*, 1984, 70, 184—190. — 40. *Weber, K. T., Janicki, J. S.*: Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1985, 55, 22A—31A.

(Nyolczas Noémi dr., Budapest, Pf. 112. 1389)

MEGRENDDELHETI külföldre bárhová, forintfizetés mellett

az ORVOSI HETILAP-ot

Magyar Posta Hírlapelőfizetési és Lapellátási Iroda (HELIR) Budapest XIII., Lehel út 10/a. 1900

Cégünk, a **Pharmarex Kft.** amerikai többségi tulajdonú, gyógyszer- és gyógytermék-forgalmazással foglalkozó vegyesvállalat. Dinamikus fejlődésünk meg kívánja

ORVOSLÁTOGATÓ

hálózatunk bővítését.

Orvos vagy gyógyszerész kollégák jelentkezését várjuk.

Feltétel: angol nyelvtudás, jogosítvány, jó kapcsolatteremtő képesség, dinamizmus.

Magyar és angol nyelvű, fényképpel ellátott önéletrajzát a megjelenéstől számított 2 héten belül az alábbi címre kérjük küldeni:

Pharmarex Kft., 1281 Budapest 27., Pf. 35.

A maximális terhelési kapacitás és különböző vértelen bal kamra funkciós paraméterek összefüggése dilatatív kardiomiopátiában

DÉKÁNY MIKLÓS, NYOLCZAS NOÉMI, REIF ÉVA, SEREG MÁTYÁS, BALOGH ILDIKÓ,
VÁNDOR LÁSZLÓ, PRÉDA ISTVÁN

HAYNAL IMRE EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI EGYETEM, Belgyógyászati és Kardiovaszkuláris Centrum (igazgató: dr. Préda István)
SZENT GYÖRGY KÓRHÁZ, III. számú Belgyógyászati Osztály, Székesfehérvár (osztályvezető főorvos: dr. Törő Magdolna)
FŐVÁROSI ÖNKORMÁNYZAT UZSOKI U.-I KÓRHÁZA, Izotóp Diagnosztikai Osztály (o. v. főorvos: dr. Balogh Ildikó)
ORSZÁGOS KARDIOLÓGIAI INTÉZET Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: dr. Káli Ándrás)

Kulcsszavak: dilatatív kardiomiopátia • maximális terhelési kapacitás •
nem invazív bal kamra funkciós paraméterek
• szisztolés funkció • bal pitvari töltőnyomás

Összefoglalás: A szerzők 51 dilatatív kardiomiopátiás (DKM) betegben vizsgálták a maximális terhelési kapacitás (MK) és a preejekciós periódus / ejekciós periódus hányadosát, a lineáris ejekciós frakcióval, a rádionuklid-ventrikulográfiával mért ejekciós frakcióval, valamint a non invazív módon becsült bal pitvari töltőnyomással (mPCW). Az összefüggéseket a teljes betegcsoportban, valamint a testsúly, az életkor és a fizikai aktivitás szintje szerinti homogén alcsoportokban is vizsgálták. Az ejekciós funkciós paraméterek és az MK közötti összefüggések, a teljes csoportban vizsgálva, csak mérsékelt fokúak bizonyultak, de szorosabbá váltak akkor, ha a homogén alcsoportokban értékelték őket. Szemben az előbbiekkal a becsült mPCW és az MK összefüggése az egész csoportban vizsgálva is szorosnak bizonyult: a betegek kora, testsúlya és fizikai aktivitása a korrelációk szintjét nem befolyásolta. A szerzők eredményeikből arra következtetnek, hogy DKM-ban a terhelési kapacitás döntő meghatározói a bal pitvari töltőnyomást befolyásoló tényezők.

Keywords: Dilated cardiomyopathy • maximal exercise capacity
• non-invasive parameters of left ventricular function
• systolic function • left atrial filling pressure

Summary: The authors assessed the correlation between the maximal exercise capacity (MEC) and other non-invasive parameters, that characterize the left ventricular systolic and diastolic functions in 51 patients with dilated cardiomyopathy. The non-invasive parameters were as follows: PEP/LVET ratio, fractional shortening (FS), ejection fraction, calculated by radionuclide ventriculography (rEF), as well as mean pulmonary capillary wedge pressure, estimated by apexcardiography (mPCW). Correlations were analyzed in the whole group of patients and in their different subgroups as well. The patients were divided into subgroups by age, body weight and physical activity. The correlations between the MEC and the parameters indicating the left ventricular ejection function proved to be moderate in the whole group of patients, but they did become close when investigated in the subgroups. Contrary to that, mPCW correlated closely with the MEC even in the whole group, and the level of correlations remained the same in the homogeneous subgroups of patients. The authors concluded, that the main determinants of MEC in patients with dilated cardiomyopathy are those factors, that has an influence on the left atrial filling pressure.

BEVEZETÉS

A betegek terhelhetőségének, a fizikai terheléskor kialakuló keringési reakcióknak a vizsgálata ma már szívelégtelenségben is elfogadott és széleskörűen alkalmazott diagnosztikus eljárás. A terheléses vizsgálatok mind a klinikai gyakorlatban, mind a kutatásban jól hasznosítható adatokat eredményeznek, s nem tekinthetünk el tőlük, ha a körkép súlyosságát, prognózisát, a különböző gyógyszeres kezelések hatásait megbízhatóan kívánjuk értékelni (5, 19, 31). A fizikai teljesítőképesség objektív megállapítása alapul szolgál terápiás döntéseinkhez (21). Lehetővé teszi a szívelégtelenségben szenvedő beteg rehabilitációjának vezetését, a fizikai tréning megfelelő szintjének megválasztását is (2).

Az általános klinikai gyakorlat miatt, amely szerint a szívelégtelenség súlyosságát a beteg terhelési kapacitásának felmérése nélkül, elsősorban a nyugalmi bal kamra funkciós paraméterekkel jellemzik, érdemes a terhelési kapacitás és az utóbbi paraméterek közötti összefüggéseket megvizsgálni. Eltérően az elemzések döntő többségétől, amelyekben a terhelési kapacitást az invazív úton mért bal kamra funkciós változókkal vetették össze, tanulmányunkban a klinikai gyakorlatunkban rendszeresen használt, egyszerű, vértelen bal kamra funkciós paraméterek és a maximális terhelési kapacitás összefüggéseit értékeltük.

Krónikus szívelégtelenségben a terhelhetőség mértéke nemcsak a terhelésre adott centrális hemodinamikai választól függ. Újabban nagy hangsúlyt kapott az a felismerés, hogy a perifériás érrendszer csökkent vazodilatációs kapacitása és a vázizomzat szövettani, biokémiai, mechanikai rendellenességei, a centrális hemodinamiktól részben függetlenül, fontos szerepet játszanak a szívelégtelenségben szenvedő betegek fizikai teljesítőképességének csökkenésében (7, 23, 38). A fentieknek megfelelő-

en azt is vizsgáltuk, hogy a bal kamra funkciós paraméterek és a terhelési kapacitás összefüggését befolyásolják-e olyan, elsősorban a perifériás keringéssel és a vázizomzat szövettani és mechanikai sajátágaival kapcsolatosnak tekintett jellemzők, mint a betegek életkora, testsúlya, valamint fizikai aktivitásuk szintje. Megvizsgáltuk, hogy az előbbieket szerint viszonylag homogén alcsoportokban változik-e a teljes csoportban talált összefüggések. Feltelevezésünk az volt, s ezt irodalmi adatok is alátámasztották (1, 15, 23, 32), hogy a fenti tényezők szignifikánsan, a centrális hemodinamikai paraméterektől bizonyos fokig függetlenül hatnak a terhelési kapacitásra, s ezáltal a teljes betegcsoportban észlelt összefüggésekhez képest a homogén alcsoportokban szorosabb összefüggéseket tudunk kimutatni.

BETEGEK

Tanulmányunkba 51, klinikánkra egymást követően felvett dilatatív kardiomiopátiás beteget, 43 férfit és 8 nőt soroltunk be. Életkoruk 17-től 67 éves korig terjedt, átlag 44,9 év volt. A szívelégtelenség klinikai súlyossága 10 betegnél NYHA II, 23-nál NYHA III, míg 18-nál NYHA IV funkcionális osztályú volt. A betegek stabil klinikai állapotban voltak; a NYHA IV osztályba tartozóknak rendszerint éjjeli, azaz nem a vizsgálat időpontjában voltak nyugalmi panaszai, nehézlégzésük. A dilatatív kardiomiopátia diagnózisát standard kritériumoknak megfelelően (33) állítottuk fel; klinikai adatokra, valamint nem invazív paraméterekre, elsősorban 2D echokardiográfiás jellemzőkre, 23 esetben diagnosztikus jobb és balszívfél katéterezés és koronarográfia eredményére is alapoztuk. Invazív vizsgálatot akkor végeztünk, amikor az előzetes adatok alapján a dilatatív kardiomiopátia diagnózis nem tűnt egyértelműnek. A kizárandó kórkép minden esetben koszorúér betegség volt. Nem soroltuk be a tanulmányba a 6 hónapnál rövidebb anamnéziséű betegeket. Az ismert alapbetegség kizárása mellett a besorolás további kritériumát az echokardiográfiás módszerrel meghatározott balkamra tágulat (végdiasztolés átmérő nagyobb mint 59 mm) és csökkent ejekciós funkció (2 D módszerrel mért 50 %-nál kisebb ejekciós frakció) jelentették. A vizsgált vértelen paraméterek átlagértékei és szórásai a következők voltak: maximális terhelési kapacitás $38,4 \pm 23,6$ kJ, M-mód echokardiográfiás módszerrel mért lineáris ejekciós frakció $14,2 \pm 6,7\%$, a PEP/LVET $0,72 \pm 0,18$, a vértelen módszerrel becsült mPCW $23,3 \pm 7,6$ Hgmm. Doppler echokardiográfiával 26

beteg esetében észleltünk jelentős, II, vagy magasabbfokú (IV-es fokozat beosztás) funkcionális mitrális regurgitációt. A betegek szívelégtelenségük miatt a vizsgálatok időpontjában csak digitálisz készítményt (Digoxint) és/vagy diuretikumokat, leggyakrabban Furosemidet kaptak. Értágító kezelést csak a vizsgálatok befejezése után vezettünk be. Az eredmények fejezetben ismertetésre kerülő értéktáblázatokat alkalmazva testsúly és életkor alapján 3-3 alcsoportot, a fizikai aktivitás szerint, a kórtörténet adatai alapján aktív ill. inaktív minősítést alkalmazva, 2 alcsoportot képeztünk.

Azt a 31 beteget, akinél radionuklid ventrikulográfiás vizsgálat is történt, az alacsony esetszám miatt, minden előbbi szempont szerint csak 2 alcsoportba osztottuk.

VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A tanulmány retrospektív volt. A következő nem invazív bal kamra funkciós paramétereket határoztuk meg:

- a PEP/LVET hányadost, polikardiográfiás módszerrel alkalmazva,
- a lineáris ejekciós frakciót (delta D%), M-mód echokardiográfiás módszerrel alkalmazva,
- a radionuklid ventrikulográfiás ejekciós frakciót (rEF), Tc-99m izotóppal jelzett vörösvértestekkel, aequilibrium állapotban végzett, Ekg-val kapuzott módszerrel alkalmazva,
- a nem invazív módon becsült bal pitvari töltőnyomást (mPCW), apexkardiográfiás módszerrel alkalmazva (14, 15).

Ülő kerékpár ergométeren, folyamatos, többlépcsős, panaszhatárolt, maximális terhelést végeztünk. A vizsgálatot akkor fejeztük be, amikor a beteg fáradás, vagy nehézlégzés miatt már képtelen volt tovább kerékpározni (Borg skála 19., 20. fokozat). Az első lépcsőben 30 W-os terhelést alkalmaztunk, amelyet minden 3. perc után 30 W-tal növeltünk (francia protokoll). Folyamatos EKG monitorozás történt, percenként szívfrekvenciát és vérnyomást mértünk. A vizsgálatokat ugyanaz a vizsgáló csoport, ugyanabban a napszakban, legalább két évvel az előző étkezést követően végezte. A terhelési kapacitást kJoule-ban (kW x sec-ban) fejeztük ki. A számításba vett vértelen bal kamra funkciós paraméterek mérésére a terheléses vizsgálatokat megelőző 5 órán belül került sor. A terheléses vizsgálatokat végzők a betegek bal kamra funkciós paramétereit nem ismerték. Az egyes változók mérése és kiszámítása a többi, értékelésbe bevont változó ismerete nélkül történt.

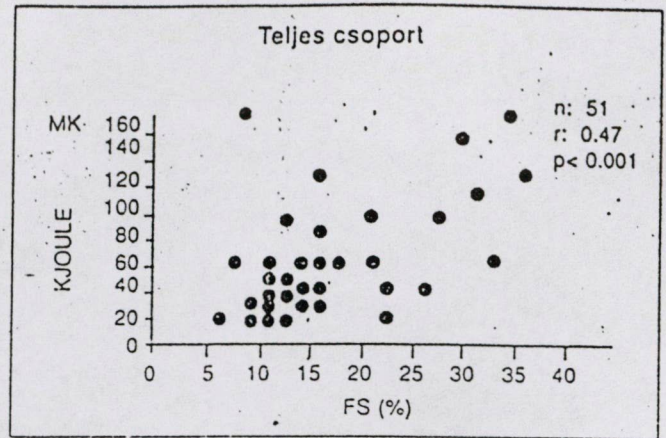
STATISZTIKAI MÓDSZEREK

A nyugalmi bal kamra funkciós paraméterek és a maximális terhelési kapacitás összefüggéseit lineáris regressziós analízissel vizsgáltuk. Azt, hogy az alcsoportokra osztás valójában megváltoztatta-e a korrelációk szintjét, azaz szorosabbá vagy gyengébbé tette-e azokat, a korrelációs koefficiensek súlyozott középértékének számításával, az ún. Z-transzformációval (33) értékeltük. Az így kapott ún. közös korrelációs koefficiensek által jellemzett összefüggések szignifikanciáját a normál eloszlás alapján számított U-teszt alkalmazásával vizsgáltuk.

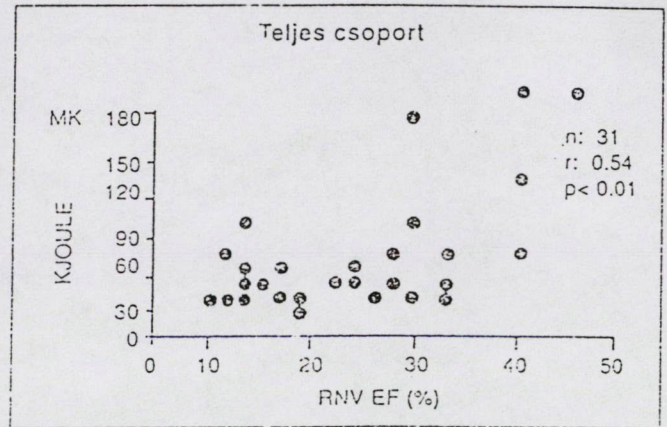
EREDMÉNYEK

A korrelációkat az egész csoportban vizsgálva a PEP/LVET hányados és a maximális terhelési kapacitás közötti összefüggés gyenge, de szignifikáns volt: $r = -0,35$, $p < 0,001$ (1. ábra). Az ejekciós frakció becslésére használt másik két paraméter vonatkozásában ugyancsak mérsékelt fokú, de szignifikáns összefüggéseket észleltünk: a delta D % esetében $r = 0,47$, $p < 0,001$ (2. ábra), az rEF esetében $r = 0,54$, $p < 0,001$ (3. ábra). A fentiekkel szemben az apexkardiográfiás módszerrel becsült mPCW és a maximális terhelési kapacitás összefüggése nemcsak szignifikánsnak, de szorosnak is bizonyult: $r = -0,74$, $p < 0,001$ (4. ábra).

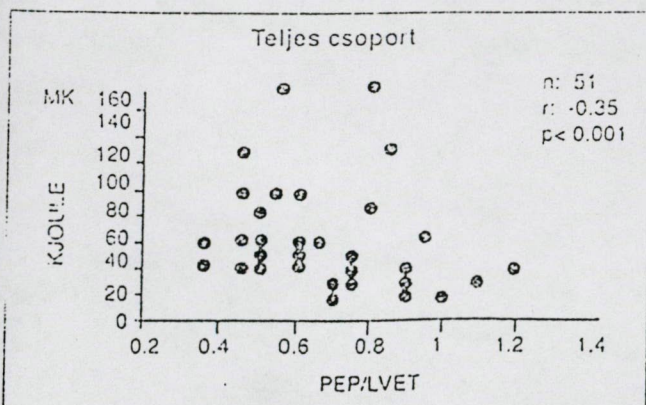
Az életkor, a testsúly és a fizikai aktivitás szerint homogén alcsoportokban számított összefüggéseket az I.-IV. táblázatokban mutatjuk be. A táblázatokból kitűnik az is, hogy az alcsoportokat milyen testsúly és életkor határértékek szerint képeztük, jeleztük az egy-egy alcsoportba került betegek számát is. Az egyes alcsoportokba sorolt betegek paramétereinek



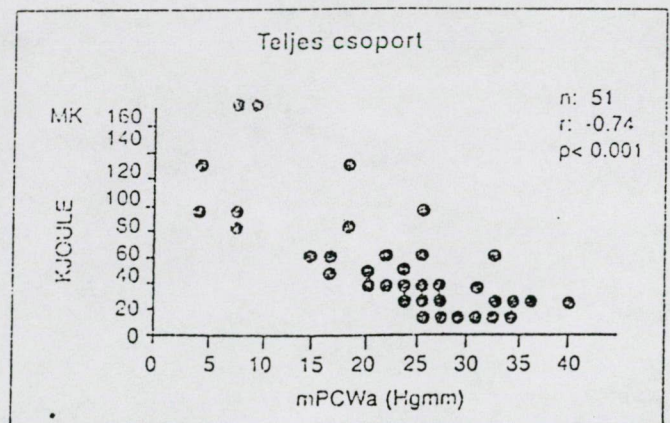
2. ábra. A maximális terhelési kapacitás (MK) és a lineáris ejekciós frakció (FS) összefüggése (az egymáshoz nagyon közel eső értékeket az ábrán közös pont jelöli)



3. ábra. A maximális terhelési kapacitás (MK) és a radionuklid ventrikulográfiás módszerrel meghatározott ejekciós frakció (RNV EF) összefüggése (az egymáshoz nagyon közel eső értékeket az ábrán közös pont jelöli)



1. ábra. A maximális terhelési kapacitás (MK) és a PEP/LVET hányados összefüggése (az egymáshoz nagyon közel eső értékeket az ábrán közös pont jelöli)



4. ábra. A maximális terhelési kapacitás (MK) és apexkardiográfiás módszerrel becsült bal pitvari töltőnyomás (mPCWa) összefüggése (az egymáshoz nagyon közel eső értékeket az ábrán közös pont jelöli)

A maximális terhelési kapacitás és a PEP/LVET összefüggései az alcsoportokban I. TÁBLÁZAT

	n	r	p <
Alcsoportok			
Testsúly 56-69 kg	10	-0.66	N. S.
70-85 kg	32	-0.60	0.001
86-100 kg	9	-0.58	N. S.
Z-transzformáció	51	-0.61	0.001 (U-teszt)
Élekor 17-39 év	20	-0.63	0.01
40-54 év	22	-0.57	0.01
55-67 év	9	-0.54	N. S.
Z-transzformáció	51	-0.59	0.001 (U-teszt)
Fizikai aktivitás			
aktív	29	-0.59	0.001
inaktív	22	-0.48	0.02
Z-transzformáció	51	-0.55	0.0001 (U-teszt)

átlag és szórás értékeit az V., VI. és VII. táblázatokban mutatjuk be. A PEP/LVET és a maximális terhelési kapacitás összefüggése az egész csoportban észlelthez képest, minden egyes alcsoportban szorosabb lett (I. táblázat). Az alcsoportokban észlelt korrelációk egy alcsoport kivételével az echokardiográfiásan mért lineáris ejekciós frakció vonatkozásában is szorosabbnak bizonyultak (II. táblázat). Az alcsoportokra osztás az egész csoportban észlelthez képest magasabb korrelációs együtthatókat eredményezett akkor is, ha az összefüggések szintjét a radionuklid ventrikulográfiával mért ejekciós frakció és a maximális terhelési kapacitás között vizsgáltuk (III. táblázat). Az alcsoportokban meghatározott korrelációs koefficiensok súlyozott középértékeinek számításai, azaz a Z-transzformációk, amelyeket annak bizonyítására végeztünk, hogy a homogén alcsoportokban az eredeti korrelációk valóban szorosabbak lettek, minden vizsgált jellemző vonatkozásában pozitív eredménnyel jártak. A PEP/LVET és a

maximális terhelési kapacitás közötti eredeti - 0.35 értékű korrelációs együtthatóval szemben a testsúly szerint homogén alcsoportok közös korrelációs koefficiense -0.61 lett, az élekor szerinti egységesítés -0.59, a fizikai aktivitás szerinti -0.55 közös korrelációs együtthatót eredményezett (I. táblázat). A lineáris ejekciós frakció esetében az eredeti 0.47 korrelációs koefficienssel szemben az előbbi szempontok szerint homogén alcsoportokban a közös együtthatók szinte magasabbak lettek: 0.75, 0.70 ill. 0.70 értékeket számítottunk (II. táblázat). A radionuklid ventrikulográfia esetében ugyanezt észleltük: az eredeti 0.54 korrelációs együttható helyett 0.75, 0.66 ill. 0.67 közös együtthatókat mutattunk ki (III. táblázat). Néhány alcsoportban a magasabb korrelációs együtthatók ellenére, feltehetőleg az alacsony esetszám miatt, az összefüggések nem bizonyultak szignifikánsnak. Az U tesztek eredménye azonban azt bizonyította, hogy a Z-transzformációval számított közös korrelációs együtthatók szignifikáns, többnyire magasan szignifikáns összefüggéseket jellemeznek.

Ami a vértelen úton becsült mPCW és a maximális terhelési kapacitás összefüggését illeti a homogén alcsoportokra osztás az összefüggés mértékét nem befolyásolta. Az eredeti - 0.74-es, szoros összefüggésre utaló együttható az alcsoportban gyakorlatilag változatlan maradt: a közös együtthatók értéke - 0.73, - 0.77 ill. - 0.73 volt (IV. táblázat).

MEGBESZÉLÉS

Stevenson a mai modern kardiológiában irányadó véleménye szerint (36) elismert kardiológiai centrumban, kivételes esetektől eltekintve, nem lenne szabad szívátültetést végrehajtani akkor, ha a beteg

A maximális terhelési kapacitás és a lineáris ejekciós frakció összefüggései az alcsoportokban II. TÁBLÁZAT

	n	r	p <
Alcsoportok			
Testsúly 56-69 kg	10	0.75	0.02
70-85 kg	32	0.75	0.001
86-100 kg	9	0.72	0.05
Z-transzformáció	51	0.75	0.001 (U-teszt)
Élekor 17-39 év	20	0.84	0.001
40-54 év	22	0.60	0.01
55-67 év	9	0.41	N. S.
Z-transzformáció	51	0.70	0.001 (U-teszt)
Fizikai aktivitás			
aktív	29	0.71	0.001
inaktív	22	0.68	0.01
Z-transzformáció	51	0.70	0.0001 (U-teszt)

A maximális terhelési kapacitás és az RNV EF összefüggései az alcsoportokban III. TÁBLÁZAT

	n	r	p <
Alcsoportok			
Testsúly 56-75 kg	16	0.80	0.001
76-98 kg	15	0.67	0.01
Z-transzformáció	31	0.75	0.001 (U-teszt)
Élekor 17-41 év	19	0.64	0.01
42-64 év	12	0.68	0.02
Z-transzformáció	31	0.66	0.001 (U-teszt)
Fizikai aktivitás			
aktív	16	0.69	0.02
inaktív	15	0.64	0.02
Z-transzformáció	31	0.67	0.0001 (U-teszt)

A maximális terhelési kapacitás és a becsült mPCWV összefüggései az alcsoportokban

IV. TÁBLÁZAT

	n	r	p <
Alcsoportok			
Tétsúly 56-69 kg	10	- 0,63	0,05
70-85 kg	32	- 0,75	0,001
86-100 kg	9	- 0,68	0,05
Z-transzformáció	51	- 0,73	0,001 (U-teszt)
Életkor 17-39 év	20	- 0,77	0,001
40-54 év	22	- 0,70	0,001
55-67 év	9	- 0,91	0,001
Z-transzformáció	51	- 0,77	0,001 (U-teszt)
Fizikai aktivitás			
aktív	29	- 0,73	0,001
inaktív	22	- 0,74	0,001
Z-transzformáció	51	- 0,73	0,0001 (U-teszt)

maximális terheléskor mért oxigén felhasználása meghaladja a 15 ml/kg/perc értéket. Ez az álláspont jelentős szemléletváltozást tükröz; jelzi, hogy bizonyos esetekben nélkülözhetetlen információkat nyújtó, olyan eljárásról van szó, amely súlyos szívelégtelenségben is alkalmazható, ill. alkalmazandó. Relatív veszélytelenségére és diagnosztikus értékeire azért is érdemes felhívni a figyelmet, mert kardiológusok között is találkozhatunk a vizsgálat értékét megkérdőjelező, ugyanakkor kockázatos voltát túlhangsúlyozó vélekedéssel.

A szívelégtelenség kialakulását a betegek többsége terheléskor fellépő panaszok (leggyakrabban nehézlégzés és/vagy fáradás) formájában észleli. A kórkép súlyossága a terhelhetőség mértékével jól jellemezhető. Számos tanulmány szerint (4, 5, 21, 26, 28, 34) a maximális terhelési kapacitás egyike a halálozás rizikóját legpontosabban jelző paramétereknek. Ugyanakkor a legtöbb vizsgálat eredménye azt mutatja, hogy egyes, elsősorban a bal kamra szisztolés működését jellemző paraméterek csak egyengén vagy egyáltalán nem függenek össze a betegek panaszainak súlyosságával, a szívelégtelenség klinikai fokával (3, 12, 13, 20, 30, 39), s a túlélés várható tartamának előrejelzésében kisebb értékű-

ek, mint a maximális terhelési kapacitás (20, 22, 31, 37). Mindezek ellenére a klinikai gyakorlatban a kórkép súlyosságát, az óhatatlanul szubjektív elemeket is tartalmazó panaszok mellett, elsősorban a nyugalmi bal kamra funkciós paraméterek alapján ítéljük meg. A bal kamrai diasztolés működés jelentőségének egyre szélesebbkörű felismerése (40) alapvetően nem változtatott azon az általános vélekedésen, amely szerint a bal kamra kitágulásának mértéke, s méginkább a bal kamra ejekciós frakciója tekinthetők a szívelégtelenség legfontosabb, vizsgálni érdemes fokmérőinek. Mivel a kórkép súlyosságának pontos meghatározása mind diagnosztikus, minden terápiás szempontból fontos, helyes megvizsgálni, hogy a klinikai gyakorlatban használt nyugalmi bal kamra funkciós paraméterek és a betegek terhelési kapacitása hogy függenek össze egymással.

Az összefüggések értelmezéséhez érdemes szám-bavenni a terhelésre adott keringési választ, a terhelési kapacitást meghatározó tényezőket, relatív szerepüket és összefüggéseiket, valamint a szívelégtelenségben szenvedő beteg terhelési intoleranciájának az egészségesekétől eltérő patofiziológiáját.

Míg az egészséges egyén terhelési kapacitása a centrális hemodinamikai választól, a maximális terheléskor elérhető perctérfogattól függ (másik meghatározója az arteriovenózus oxigén különbség), addig szívelégtelenségben, annak előrehaladott voltaival párhuzamosan, egyre inkább a perifériás mechanizmusok lesznek a terhelés korlátozó tényezői. A kórképben a panaszok fellépésének időpontját, valamint a maximális terhelhetőség mértékét elsősorban a perifériás erek vazodilatációs kapacitása, a munkát végző vázizomzat oxigén metabolizáló képessége határozzák meg (23). Az elmúlt évek kiterjedt vizsgálatainak eredményei szerint a vázizomzat mechanikai diszfunkciója ugyancsak fontos korlátja a terhelhetőségnek (7, 23, 38).

A perifériás mechanizmusok szerepét több megfigyelés látszik bizonyítani. Folyamatos, emelkedő

A paraméterek átlagértéke és szórása az életkor szerint képzett alcsoportokban

V. TÁBLÁZAT

Alcsoport	17-39 év n: 20	40-54 év n: 22	55-67 év n: 9
Paraméter			
Max. terhelési kapacitás (kJ)	42,3 ± 47,2	39,3 ± 28,6	25,6 ± 36,1
NYHA (osztály)	3,25 ± 0,72	3,05 ± 0,72	3,22 ± 0,83
PEP/LVET	0,69 ± 0,14	0,72 ± 0,19	0,81 ± 0,24
mPCW ₀ (Hgmm)	22,7 ± 7,1	23,4 ± 6,4	27,1 ± 7,7
FS (%)	13,4 ± 5,1	15,4 ± 6,1	13,1 ± 5,2
Tétsúly	76 ± 6	79 ± 11	70 ± 7

A paraméterek átlagértéke és szórása a tétsúly szerint képzett alcsoportokban

VI. TÁBLÁZAT

Alcsoport	55-69 kg n: 10	70-85 kg n: 32	86-100 kg n: 9
Paraméter			
Max. terhelési kapacitás (kJ)	22,3 ± 15,3	41,6 ± 43,3	45 ± 32,3
NYHA (osztály)	3,1 ± 0,74	3,25 ± 0,72	2,89 ± 0,78
PEP/LVET	0,79 ± 0,29	0,72 ± 0,14	0,67 ± 0,18
FS (%)	15,2 ± 8,1	13,5 ± 5,6	15,8 ± 7,1
mPCW ₀ (Hgmm)	27,0 ± 5,1	22,5 ± 8	21,0 ± 8,2
Kor (év)	51 ± 11	42 ± 12	43 ± 4

A paraméterek átlagértéke és szórása a fizikai aktivitás szerint képzett alcsoportokban

VII. TÁBLÁZAT

Alcsoport	Aktív n: 29	Inaktív n: 22
Paraméter		
Max. terhelési kapacitás (kJ)	44,5 ± 42,5	30,5 ± 30,1
NYHA (osztály)	3,1 ± 0,72	3,23 ± 0,75
PEP/LVET	0,69 ± 0,13	0,77 ± 0,23
mPCWa (Hgmm)	21,9 ± 7,4	27,1 ± 7,7
RFs (%)	13,9 ± 6,2	14,6 ± 6,4
Kor (év)	40,4 ± 8,5	49,5 ± 12,1
Testsúly (kg)	78,1 ± 8,1	73,4 ± 10,3

szintű terhelés során, gyors gázanalizátorok segítségével ma már jól mérhetően, az oxigénfelvétel az ún. anaerob küszöbíg a széndioxid kibocsátással párhuzamosan, azt követően annál lassabb ütemben, de folyamatosan emelkedik. Amikor az oxigénfelvételt ábrázoló görbe vízszintes lesz, jelezni, hogy a terhelés folytatása ellepére az oxigénfelvétel már nem nő, megkapjuk az egyénre jellemző maximális oxigén felhasználást. Értéke egészséges emberekben a nyugalomban mért átlagos szint (0,3 l/perc, vagy más módon kifejezve 3,5 ml/kg/perc) mintegy kilenc-tizenkétszerese. A terhelést folytatva, az ún. supremaximális periódusban, az izomzat működését már anaerob folyamatokból származó energia biztosítja; a keringés – elsősorban a perctérfogot további növelésének képtelensége miatt – több oxigént szállítani már nem tud. Szívelégtelenség esetén a betegek rendszerint fáradás, vagy nehézlégzés miatt, már a maximális oxigénfogyasztás szintjének elérése, az oxigén felvételi görbe platójának kialakulása előtt eljutnak terhelhetőségük legmagasabb szintjéig, azaz képtelenek folytatni a vizsgálatot. Ennek alapján arra kell gondolnunk, hogy a normális fiziológiás viszonyoktól eltérően, nem a centrális hemodinamikai tartalék kimerülése akadályozza a terhelés folytatását; a közvetlenül ható korlátozó tényezők mások lehetnek. Ugyancsak ez irányba mutat számos más megfigyelés is. Egyes gyógyszerek, elsősorban a döntően arteriális oldalon ható értágítók előidézte jelentős perctérfogot növekedés nem jár együtt a terhelési kapacitás egyidejű növekedésével (10, 22). Fizikai training hatására a terhelési kapacitás, az oxigénfelhasználás jelentősen növekedhet, miközben a centrális hemodinamikai paraméterekben nincs változás (38). A szívelégtelenségben szenvedő beteg maximális terhelési kapacitása tehát nemcsak a szív teljesítményének függvénye. A centrális hemodinamikai tartalék kimerülése előtt megszűnő terhelhetőséget a légzési tartaléknak a keringési tartaléknál ki-

sebb volta is magyarázhatná. Eszerint a respirációs kapacitás korai, a keringési tartalék előtti kimerülése nem tenné lehetővé a szükséges oxigén mennyiség felvételét, s így a vér deszaturációját, s ilymódon a működő izmok oxigénhiányát okozná már akkor, amikor a perctérfogot még növekedhetne. Eltérően ennek, hogy a maximális terheléskor végzett vizsgálatok nem mutatják a vér deszaturációját, s a légzési tartalék nagyság – ha súlyos légzőszervi megbetegedés nem áll fenn – messze meghaladja a keringési rendszerben lévő tartalék mértékét (11).

Az előbbiekből, a terheléses keringési válasz patofiziológiájának tárgyalásából kitűnik, hogy előrehaladott szívelégtelenségben a maximális terhelhetőség elsődleges korlátját a perifériás mechanizmusok, döntően a perifériás érrendszer csökkent táplálási képessége, valamint a terhelésnek kitett izomzat biokémiai és mechanikai állapota jelentik. Normális körülmények között maximális terheléskor a perctérfogotnak mintegy 90 %-a eljut a működő izomzathoz, ezzel szemben súlyos szívelégtelenségben ez az arány csak mintegy 60 % (18). Ugyanakkor a centrális hemodinamikai tartalék szívelégtelenség esetén is fennmaradó szerepére utal, hogy adott perifériás vazodilatációs kapacitás mellett a maximális terheléses perctérfogot határozza meg az elosztható, ill. a működő izomzathoz eljuttatható vér mennyiségét.

Vizsgálataink eredményei közül az irodalmi adatoknak megfelelő megfigyelés az, hogy a maximális terhelési kapacitás csak közepesen, vagy gyengén függ össze a betegek nyugalmi ejekciós frakciójával; alacsony ejekciós frakciójú betegek terhelési kapacitása közel normális lehet, máskor fordított viszony észlelhető: mérsékelten csökkent ejekciós frakció nagyfokban beszűkült maximális terhelhetőséggel társulhat (3, 12, 13, 20). Magyarázatot keresve, a perifériás tényezőkben fennálló különbségek számításba vétele mellett, a nyugalmi ejekciós frakció és a terhelhetőség szempontjából meghatározó jelentőségű terheléses perctérfogot közötti viszonyra, a két paraméter divergálásának lehetőségére kell felhívni a figyelmet. A szív terheléskor, verővolumenének növelését elérendő a Frank-Starling mechanizmust a diasztolés funkcióról, ill. annak egyik fontos jellemzőjéről a túlgútkonyságról függő mértékben képes felhasználni. Dilatatív kardiomiopátiás betegek bal kamrai diasztolés működése, ill. az ezzel szorosan összefüggő kamra túlgútkonyság mértéke a normálistól a súlyosan károsodottig széles tartományban szóródik. Következésként közel azonos nyugalmi ejekciós frakció értékekhez nagyfokban különböző terhelési verővolumenek tartozhatnak. További, az előbbi divergenciát ma-

gyarázó tényező a funkcionális mitrális insufficiencia vonatkozásában fennálló változékonyság. Aitól függően, hogy fennáll-e mitrális regurgitáció és az milyen mértékű, a közel azonos nyugalmi ejekciós frakciójú betegek aortába jutó verőtérfogata mind nyugalomban, mind terheléskor nagyfokban különbözhet. A hasonló nyugalmi ejekciós frakciójú betegek között a terheléses szívfrekvencia tartalék vonatkozásában is jelentős különbségek állhatnak fenn. Ez szintén okozhatja az ejekciós frakció és a maximális terhelési kapacitás összefüggésének mérsékelt voltát.

Ami a nyugalmi bal pitvari töltőnyomás és a maximális terhelési kapacitás között kimutatott szoros összefüggés magyarázatát illeti, azt kell számításba vennünk, hogy az ejekciós frakció és terheléses perctérfogat viszonyában divergencia irányában ható előbbi tényezők, azaz a diasztolés bal kamra funkció károsodása, valamint a mitrális regurgitáció jelenléte ill. fokozódása ebben a vonatkozásban konvergens hatásúak; a nyugalmi bal pitvari töltőnyomást és a terheléses verőtérfogatot egyaránt kóros irányba változtatják.

A maximális terheléses szívfrekvencia tartalék és a bal pitvari töltőnyomás összefüggése az előbbiekhöz hasonló. A bal kamra diasztolés funkciójának károsodása, valamint a mitrális regurgitáció jelenléte ill. fokozódása, miközben a bal pitvar töltőnyomását növeli, a terheléses szívfrekvencia tartalék mértékét csökkenti. Az utóbbi nyilvánvalóan a maximális terheléses perctérfogat és ezáltal a maximális terhelési kapacitás csökkenésének irányába mutató változás. A magyarázatot az jelenti, hogy mind a bal kamra diasztolés funkciójának károsodásakor, mind szignifikáns mitrális regurgitáció fennállásakor már viszonylag kismértékű szívfrekvencia növekedéskor a terhelés folytatását akadályozó hemodinamikai helyzet jöhet létre. Károsodott diasztolés funkció mellett már mérsékelt szívfrekvencia növekedés – exponenciálisan csökkenő diasztolés idő – alacsony végdiasztolés volument, verővolument ill. perctérfogatot eredményez. Következésképpen a beteg már alacsony terhelési szinten képtelen lesz folytatni a vizsgálatot (27). Ami a mitrális regurgitáció és a csökkent terheléses szívfrekvencia tartalék összefüggésének magyarázatát illeti, ismert, hogy szignifikáns mitrális regurgitáció fennállásakor a szívfrekvencia növekedésekor a regurgitáció időtartama, az extrém tartományokat nem számítva, nem, vagy alig változik, miközben a kamra diasztolés telődésének ideje, s vele együtt a beáramló vérmennyiség gyorsan csökken (25). Mindez már mérsékelt szívfrekvencia növekedéskor a verővolumen csökkenéséhez, ezáltal terhelési intoleranciához vezethet.

Saját eredményeink értékelése szükségessé teszi a testsúlynak, az életkornak valamint a fizikai aktivitási szintnek a terhelési kapacitásra ill. az azt befolyásoló tényezőkre kifejtett hatásainak áttekintését is. Ennek megtárgyalása előtt érdemes megjegyezni, hogy vizsgálataink során a terhelési kapacitást kJ-ban ($KW \times sec$) fejeztük ki. Az így mért ill. kifejezett értékek nem pontosan fedik a terhelési kapacitás oxigén fogyasztásban, MET-ben kifejezett értékeit és értelemszerűen a két különböző módszerrel meghatározott terhelési kapacitás más változókkal (bal kamra funkciós paraméterek, túlélési valószínűség) való összefüggései sem szükségszerűen azonosak. Ez annak ellenére igaz, hogy a teljesített Watt értékből az oxigén fogyasztás becsülhető és a becslés révén a terhelési kapacitás MET-ben is megadható. A becslés azonban közel sem megbízható, a munka és az oxigénfogyasztás viszonya a szívéletelenség fennállásától, súlyosságától, s az alkalmazott terheléses protokolltól függően az átszámítás alapjául szolgáló összefüggéstől jelentősen eltérhet, korrelációjuk lejtője rendszerint laposabb. Fontos különbség, hogy a MET-ben, vagy oxigén fogyasztásban megadott terhelési kapacitás nem különbözteti meg azt a beteget, aki adott terhelési fokozat első 30-60 másodperce után a terhelést már nem tudja folytatni (ez valóban maximális teszt esetén gyakran előfordul), attól a betegről, aki képes a fokozat végéig (esetünkben 180 másodpercig) kerekpározní. Ugyanakkor nyilvánvaló, hogy két ilyen beteg kJ-ban kifejezett terhelési kapacitása között jelentős különbség áll fenn.

Eredményeink szerint a testsúly az életkor valamint a fizikai aktivitás szerint homogén alcsoportokban az ejekciós frakció és a maximális terhelési kapacitás összefüggése a teljes csoportban észlelthez képest szorosabb lett. A bal pitvari töltőnyomás vonatkozásában ilyen hatásokat nem észleltünk. A fenti tényezők befolyását a perifériás keringésre valamint a vázizomzatra kifejtett hatások magyarázhatják.

A testsúly a centrális hemodinamikai paraméterektől függetlenül több módon befolyásolhatja a betegek maximális terhelési kapacitását. A nagyobb testsúly magasabb vér-volument és haemoglobinszintet, s az ilyenkor rendszerint nagyobb izomtömeg nagyobb számú értágulásra képes arteriolát, több kapillárist jelent. Mindezek nagyobb vazodilatációs és oxigén extrakciós kapacitást eredményezve növelhetik a betegek fizikai teljesítőképességét. A legmagasabb és a közepes testsúlyúak maximális terhelési kapacitása nem különbözött számottevően (6. táblázat). Magyarázatul a legmagasabb testsúlyúak zsírszövetének aránytalan megnövekedése szolgálhat. Az alacsony és a közepes testsúlyú cso-

porba sorolt betegek maximális terhelési kapacitásának jelentős különbségében az előbb felsorolt mechanizmusokon túl, az alacsony testsúlyú csoportban észlelt magasabb mPCW érték (6. táblázat) is szerepet játszhatott. A nagyobb testsúly a magasabb terhelési kapacitás irányába ható tényező lehet akkor is, ha a beteg a terhelést nem futószalagon, hanem ülő kerékpár ergométeren végzi. Az alsóvégtagi izomzat ilyenkor mentesül a testsúly terhének viselésétől, s ez arányosan nagyobb terhelési kapacitást eredményezhet.

Ami az életkor hatásait illeti ismert, hogy a kor növekedésével az életmódtól s a fizikai aktivitás szintjétől függő mértékben, az egészséges egyének teljesítőképessége is csökken (14, 15). A perifériás keringésben, a vázizomzatban kialakuló strukturális és funkcionális változások, s az ezek következtében csökkenő fizikai aktivitás cirkulusz viciózusza jelenthetik a magyarázatot. Az életkor növekedése a bal kamra működésre is, elsősorban a diasztolés funkcióra kedvezőtlen hatású lehet (29). Idősebb korban, maximális szintű terheléskor a szívfrekvencia és az ejekciós frakció csökkenését, a végdiasztolés volumen index növekedését mutatták ki (17). Mi magunk a vizsgálatba bevont különböző korcsoportokba tartozó betegek nyugalmi vértelen kamrafunkciós paraméterei között lényeges különbséget csak a legidősebbek korcsoportjában emelkedetebb bal pitvari töltőnyomás vonatkozásában észleltünk (5. táblázat).

Ami a fizikai aktivitás hatását illeti, a magasabb aktivitással járó életmód elsősorban a perifériás keringésre, a vázizomzat perfúziójára, struktúrájára, funkciójára kifejtett kedvező hatás révén, rendszerint a centrális hemodinamikai paraméterek befolyásolása nélkül, növeli a maximális terhelési kapacitást (1, 7, 23).

A leírt eredmények magyarázata komplex összefüggések számbavételét igényli. A mPCW, ill. az azt befolyásoló tényezők, elsősorban a bal kamra diasztolés funkciója, döntő módon meghatározzák a maximális terheléskor kialakuló perctérfogatot, s ezáltal a terhelési kapacitást. Ilyen fokú determináltság mellett a perifériás érrendszer különböző vazodilatációs kapacitásainak szerepe feltehetőleg nem jelentős. Eltérően ettől, mivel az ejekciós frakció a maximális terhelési perctérfogattal nincs szoros összefüggésben, s ennek következtében befolyása a maximális terhelési kapacitásra nem döntő jelentőségű, a perifériás tényezőknek az ejekciós frakciótól független, jelentős hatása lehet a fizikai teljesítőképességre.

A testsúly, az életkor, valamint a fizikai aktivitási szint egységsítesének eltérő hatásait magyarázhat-

ja az is, hogy a mPCW-t meghatározó faktorok, az ejekciós frakciónál nagyobb mértékben befolyásolják a betegek terhelési toleranciáját, napi fizikai aktivitásukat, s ezáltal dekondicionáltságuk mértékét is. A magas nyugalmi mPCW tehát dekondicionáltságot, következményként csökkenti perifériás érágulási képességet, s a harántcsikolt izomzatban strukturális és funkcionális károsodásokat hozhat létre. Az utóbbiak olyan jelentős terhelési kapacitás csökkenéshez vezethetnek, amelyet a kor, a testsúly, valamint a korábbi fizikai aktivitási szokások már alig befolyásolnak.

Ezzel szemben az ejekciós frakció és a fizikai teljesítőképesség gyenge összefüggése miatt az ejekciós frakció és a dekondicionáltság szintje között csak laza a kapcsolat; s ez további magyarázatul szolgálhat az ejekciós frakció és a terhelési kapacitás közötti csak mérsékelt összefüggésre. A szoros kapcsolat hiánya lehetővé teszi, hogy a testsúly, az életkor, valamint a fizikai aktivitás, a perifériás tényezők befolyásolása révén, az ejekciós frakciótól független hatást fejtsenek ki a terhelési kapacitásra. Az ejekciós frakció és a terhelési kapacitás szorosabb kapcsolata a fenti faktorok homogénebbé válása esetén az előbbi megfontolásokból logikusan következik.

Vizsgálati eredményeinket összefoglalva azt észleltük, hogy a dilatatív kardiomiopáthiás, szívelégtelen betegek maximális terhelési kapacitása és a bal kamrai ejekciós frakciója a szívelégtelenség más-más aspektusát tükrözik. Kimutattuk, hogy a maximális terhelési kapacitás csak mérsékeltén függött össze a bal kamra nyugalmi ejekciós frakcióját jellemző paraméterekkel; ugyanakkor az életkor, a testsúly, valamint a fizikai aktivitás szerint egységesebb alcsoportokban az előbbi összefüggések szorosabbá váltak. A szorosabb összefüggéseket az előbbi tényezőknek a perifériás keringésre valamint a harántcsikolt izomzatra gyakorolt hatásával ill. homogénebb hatásával magyaráztuk.

További megfigyelésünk volt, hogy eltérően az ejekciós frakciótól, a betegek maximális terhelési kapacitása nagymértékben függött az apexkardiográfias módszerrel becsült nyugalmi mPCW értéktől; a kor, a testsúly és fizikai aktivitás szerint homogén alcsoportokban a korrelációk szintje nem változott. Az előbbieket magyarázata az lehet, hogy a bal pitvari töltőnyomást befolyásoló faktorok a terhelési kapacitás döntő meghatározói; hozzájuk képest a perifériás keringés és az izomzat aktuális állapotának hatásai nem jelentősek.

Végezetül érdemesnek tartjuk felhívni a figyelmet arra a tényre, hogy a talált összefüggéseket a vizsgált betegek jellemzői mellett az alkalmazott



kezelés módja is befolyásolhatja. Vizsgálatainkat az értágító kezelés bevezetése előtt végeztük; s amennyiben ugyanezeket az összefüggéseket ACE gátlók és direkt értágítók alkalmazása után elemezzük a korrelációk szintje változhat (8).

A tanulmány további korlátját jelenti a betegek viszonylag alacsony száma (elsősorban az egyes alcsoportokban), hiszen emiatt több tényező hatásának együttes számbavételére nem volt mód.

Irodalom

- Bar-Shlomo B. Z., Druck N. M., Morch J. E., Jablonsky G., Hilton J., Feiglin D. H. L., McLaughlin P. R.: Left Ventricular Function in Trained and Untrained Healthy Subjects. *Circulation* 1982, 65:484-89.
- Ben Ari E.: Exercise Testing and Therapy for Patients with Chronic Heart Failure. *Cardiovascular Reviews and Reports* 1990, Nov. 44-46.
- Benge W., Litchfield R. L., Marcus M. L.: Exercise Capacity in Patients with Severe Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 1980, 61: 955-59.
- Cleland J. G. F., Dargie H. J., Ford I.: Mortality in Heart Failure: Clinical Variables of Prognostic Value. *Br Heart J* 1987, 58:572-82.
- Cohn J. N., Archibald D. G., Ziesche S., et al.: Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986, 314:1547-52.
- Cohn J. N., Rector T. S.: Prognosis of Congestive Heart Failure and Predictors of Mortality. *Am J Cardiol* 1988, 62:25A-30A.
- Davies S. W., Lipkin D. P.: Exercise Physiology and the Role of the Periphery in Cardiac Failure. *Current Opinions in Cardiology* 1992, 7:389-96.
- Dékány M.: Egyszerű vértelen paraméterek diagnosztikus és prognosztikus értéke dilatatív kardiomiopátiában. Kandidátusi értekezés. Budapest, 1994.
- Dékány M., Vándor L., Kékes E., Reif É., Beremény E., Antalics Z.: Estimation of Left Atrial Filling Pressure by Apexcardiography. Reliability of New Parameters. *Acta Cardiol* 1990, 2:113-20.
- Drexler H., Bonhardt K., Meinertz T., Wollschlaeger H., Lehmann M., Just H.: Contrasting Periferial Short-Term and Long-Term Effects of Converting Enzyme Inhibition in Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation* 1989, 79:491-502.
- Franciosa J. A., Baker S. J., Seth L.: Pulmonary versus Systemic Hemodynamics in Determining Exercise Capacity of Patients with Chronic Left Ventricular Failure. *Am Heart J* 1985, 110:807-13.
- Franciosa J. A., Park M., Levine T. B.: Lack of Correlation between Exercise Capacity and Indexes of Resting Left Ventricular Performance in Heart Failure. *Am J Cardiol* 1981, 47:33-39.
- Franciosa J. A., Ziesche S., Wlen M.: Functional Capacity of Patients with Chronic Left Ventricular Failure. *Am J Cardiol* 1979, 67:460-66.
- Franks B. D., Hawley E. T.: Fitness Facts: the Healthy Living Handbook. Champaign IL, Human Kinetics Books, 1989.
- Jánnosi A.: A myocardium ischaemia kimutatása és klinikai jelentősége. Doktorj értekezés. Budapest, 1989.
- Jetté M., Sidney K., Blümchen G.: Metabolic Equivalents (METS) in Exercise Testing: Exercise Prescription and Evaluation of Functional Capacity. *Clin Cardiol* 1990, 13:555-65.
- Jouris L., Melin J., Deiry J. M. R.: Effects of Age and Sex of Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction at Rest and During Maximal Upright Exercise. *Eur Heart J* 1987, 8. (Suppl 2): Abstr 350 p. 91.
- Katz S., Mancini D., Jondreau G.: Physiological Determinants of Maximal and Submaximal Exercise Capacity in Normal Subjects and Patients with Heart Failure. *Heart Failure Dec.* 1995, Jan./Febr. 1996, 236-242.
- Likoff M. J., Chandler S. L., Kay H. R.: Clinical Determinants of Mortality in Chronic Congestive Heart Failure Secondary to Idiopathic Dilated or to Ischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987, 59:634-38.
- Litchfield R. L., Kerber R. E., Benge W., Mark A. L., Sopko J., Bhannagar R. K., Marcus M. L.: Normal Exercise Capacity in Patients with Severe Left Ventricular Dysfunction: Compensatory Mechanisms. *Circulation* 1982, 66:129-34.
- Mancini D. M.: Value of Peak Exercise Oxygen Consumption for Optimal Timing of Cardiac Transplantation in Ambulatory Patients with Heart Failure. *Circulation* 1991, 83:773-86.
- Massie B. M.: Exercise Tolerance in Congestive Heart Failure: Role of Cardiac Function, Peripheral Blood Flow and Muscle Metabolism and Effect of Treatment. *Am J Med* 1988, 84 (Suppl 3A):75-82.
- Minotti J. R., Dudley G.: Pathophysiology of Exercise Intolerance and the Role of Exercise Training in Congestive Heart Failure. *Current Opinions in Cardiology* 1993, 8:397-403.
- Montarino G., Ghiringhelli S., Onofri M., Macchi G., Corda G.: Apexcardiographic Evaluation of Wedge Pressure. *Acta Cardiol* 1985, 40:119-22.
- Ng Ksk, Gibson D. G.: Impairment of Diastolic Function by Shortened Filling Period in Severe Left Ventricular Disease. *Br Heart J* 1989, 62:246-52.
- Nyolczus N., Dékány M., Reif É., Vándor L., Fiók J., Fréda I.: Terheléses vizsgálati paraméterek és egyszerű noninvasív bal kamra funkciós változók prognosztikus értéke dilatatív kardiomiopátiában. *Orv. Hetil.* 1995, 33:1763-68.
- Oldershaw P. J., Dawkins K. D., Ward D. E., Gibson D. G.: Diastolic Mechanisms of Impaired Exercise Tolerance in Aortic Valve Disease. *Br Heart J* 1983, 49:568-73.
- Parameswar J., Keegan J., Sparrow J., Sutton G. C., Poole-Wilson P. A.: Predictors of Prognosis in Severe Chronic Heart Failure. *Am Heart J* 1992, 123:421-26.
- Pearson A. C., Chakraborti V. G., Laha A. J.: Effects of Ageing of Left Ventricular Structure and Function. *Am Heart J* 1991, 121:871-5.
- Pfeiffer M. A., Braunwald E., Moyé L. A., et al. on Behalf of the SAVE Investigators: Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. Results of Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992, 327:669-77.
- Poole-Wilson P. A.: Exercise as a Means of Assessing Heart Failure and its Response to Treatment. *Cardiology* 1989, 76:347-56.
- Port S., Cobb F. R., Coleman R. E., Jones R. H.: Effect of Age on the Response of the Left Ventricular Ejection Fraction to Exercise. *N Engl J Med* 1980, 303: 1311-15.
- Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980, 44:672-73.
- Slachewich J., Massie B. M., Kramer B. L., Topic N., Tahan J.: Correlates and Prognostic Implications of Exercise Capacity in Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol* 1985, 55:1037-42.

35. *Snedecor G. W., Cochrane W. G.*: Statistical Methods. Iowa State University Press. Ames, Iowa, 1971. 185-88.
36. *Stevenson L. W.*: Who needs a Heart Transplant? Spring, 1993: 15-19.
37. *Sullivan M. J., Higginbotham M. B., Cobb F. R.*: Exercise Training in Patients with Severe Left Ventricular Dysfunction: Hemodynamic and Metabolic Effects. *Circulation* 1988. 78:506-15.
38. *Sullivan M. J., Knight D., Higginbotham M. B., Cobb F. R.*: Relation between Central and Peripheral Hemodynamics during Exercise in Patients with Chronic Heart Failure. *Circulation* 1989. 80:769-81.
39. *The SOLVD Investigators*: Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Ventricular Ejection Fractions. *N Engl J Med* 1992. 327:685-91.
40. *Udelson J. E., Surks H., Konstam M. A.*: The Importance of Left Ventricular Diastolic Function and Right Ventricular Performance in Heart Failure Syndrome. *Current Opinion in Cardiology* 1993. 8:383-96.

KÖZLEMÉNY

Az EGIS Gyógyszergyár Rt. a Tensiomin® Körlevél válaszkártya visszaküldői között – a meghirdetés szerint – egy értékes számítort sorsolt ki.

Közjegyző előtt 1997. június 13-án megtörtént sorsolás nyertese:
(Közjegyzői okirat: 40/1997)

Dr. Augustin Béla
1122 Budapest, Városmajor u. 40.

Nyereménye egy Pentium 166-os számítógép.
A nyertesnek gratulálunk!

EGIS Gyógyszergyár Rt. Marketing Igazgatóság.

the heart rate of mice prolonged their life span and, more recently, that reducing the heart rate of monkeys with beta-blockers or sino-atrial node ablation retards coronary atherosclerosis^[3]. In humans, mortality reduction has been shown to occur, in persons with existing coronary disease, if the heart rate is reduced with beta-blockers by more than 14 beats \cdot min⁻¹. Proof of the efficacy of reducing the heart rate to avoid atherosclerotic cardiovascular disease awaits long overdue clinical trials in hypertensive and non-hypertensive candidates for cardiovascular disease.

W. KANNEL
Framingham Heart Study,
Framingham, MA,
U.S.A.

References

- [1] Ellestad MH. Chronotropic incompetence. The implications of heart rate response to exercise (compensatory parasympathetic hyperactivity?). *Circulation* 1996; 93: 1485-7.
- [2] Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality: Eight-year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS study). *Eur Heart J* 2000; 21: 116-24.
- [3] Palatini P, Julius S. Relevance of heart rate as a risk factor in hypertension. *Curr Hyperten Rep* 1999; 3: 319-24.
- [4] Medalie JH, Kahn HA, Neufeld HN *et al.* Five-year myocardial infarction incidence — II. Association of single variables to age and birthplace. *J Chronic Dis* 1973; 26: 229-49.
- [5] Levy RL, White PD, Stroud WD *et al.* Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585-8.
- [6] Gillman MW, Kannel WB, Belanger A *et al.* Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension. The Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148-54.

European Heart Journal (2000) 21, 98-99

Article No. euhj.1999.1890, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL[®]

Prognosis in heart failure: the value of parameter-changes over time

See page 146 for the article to which this Editorial refers

Reliable prediction of prognosis and adequate risk stratification are of primary importance in chronic heart failure. In recent years the prognostic value of a great number of clinical, haemodynamic, ECG, laboratory and exercise parameters have been investigated^[1]. However, these efforts resulted only in a few parameters with consistently high power in predicting the progression of chronic heart failure. These conflicting results are not surprising, considering that the prognostic value of a given parameter may depend on and can be modified by several factors, such as the stage and aetiology of heart failure, the biological characteristics of patients and the treatment applied. Generally applicable prognostic factors in chronic heart failure are not yet available.

That is why the changes in parameters over time can be at least as important in prognostication as the values of parameters detected in a single point of time. However, the studies evaluating the significance of these changes are few. The study by Florea *et al.*^[2], investigating the prognostic value of changes over

time in exercise variables and standard echocardiographic parameters deserves special attention, as one of the few.

The paper by Florea *et al.*^[2] dealt with a patient population with mild to moderate heart failure, treated with ACE inhibitors, diuretics, digitalis and direct vasodilators. The exercise duration, the mean peak oxygen consumption (VO_2), the ventilatory response to exercise (VE/VCO_2) slope, the diameter of the left atrium and the left ventricular ejection fraction measured in a single point of time were all found to be predictive for the disease outcome in this study. However, among the parameter changes over time only the modification in peak VO_2 proved to be of prognostic benefit. The question arises why other parameters failed to prove predictive. The difficulties in evaluating the changes, as well as some limitations in applying them for prognostication, are surely contributing factors impeding the usability of those parameters. An inherent, unavoidable limitation of such an investigation is that the follow-up, i.e. the survival study must be performed on patients alive after the period of observation. By applying this set-up, patients considered to be most severely ill are

obviously excluded from the study since their survival period is inherently limited. The higher the number of patients who died previously, the more select the patient population followed. Evidently, this patient group is not entirely comparable to a consecutively selected and double-blinded cohort of patients. To achieve optimal predictive power, the length of the observation period of changes should also be adjusted to the severity of heart failure, i.e. to the expected mortality rate.

The time course of changes in the investigated parameters is also a factor to be taken into account. The rate and the direction of changes — that are dependent mostly on the applied treatment — can also be greatly different depending on the time elapsed. The observation period during which changes are monitored should be long enough for the detection of those changes in order to yield valuable prognostic information. Proper selection of the observation time can reduce these shortcomings.

Taking into consideration the greatly differing time course of various changes, important limitations in evaluation may result from alterations in the length of the optimal observation time. Consequently, parameter changes observed patient to patient, in different periods of time, are not entirely consistent. Therefore, it is not reasonable to extrapolate changes during a given time period to other periods of similar length, but in a different period of disease progression. Another problem may emerge if there are significant treatment changes during the study. A steady treatment schedule is an important pre-requisite for attaining reliable prognostic information over time.

A special value of the study of Florea *et al.*^[2] — investigating mostly older patients with mild to moderate heart failure — is that the obtained information can be extrapolated to the large outpatient population. In this population, the detection and prevention of disease progression may have much greater significance than in the advanced stage of the disease^[3]. Nevertheless, the prognostic significance of the changes, particularly in exercise parameters, might be quite different in the groups of patients treated with or without beta-blocking drugs.

Peak VO_2 , and its change over time, the prognostic parameter selected by Florea *et al.*, had been proved to be predictive in other studies, mostly in patient populations with severe heart failure awaiting heart transplantation^[4]. Stelken *et al.*^[5], after adjusting this parameter for age, gender and weight in moderate heart failure, found that the value of the achieved actual peak VO_2 and its relationship to predicted peak oxygen uptake were prognostically important.

By reviewing the literature, left ventricular ejection fraction measured by echocardiography — with

rare exception — failed to predict prognosis, most probably reflecting the investigator-dependency of this technique^[6]. On the other hand, when determining left ventricular ejection fraction with other, possibly more exact methods (i.e. by radionuclide-ventriculography) several factors may reduce the prognostic value of this parameter, i.e. the presence and extent of mitral regurgitation, and decreased left ventricular diastolic function.

Echocardiographic parameters reflecting left ventricular diastolic function, such as deceleration time, also proved to be important prognosticators. Few data are available regarding the significance of the left atrial diameter, however, its predictive value can be explained by the fact that it can reliably mirror left ventricular diastolic function and the grade of mitral regurgitation^[7].

Mild and moderate heart failure patients are mostly in the hands of primary care physicians. Therefore, in traditional care the need for simple and readily available prognostic indicators is imperative. In spite of the reliable prognostic value of the cardiorespiratory exercise test, this method is not entirely suitable for risk stratification of the great majority of heart failure patients. The parameters obtainable by this method have their specific role in higher, referral centres; their evaluation may result in a much broader understanding of heart disease progression and thereby a more efficient therapy in the large group of patients suffering chronic heart failure.

I. PRÉDA

N. NYOLCZAS

Haynal Imre University of Health Sciences,
Budapest, Hungary

References

- [1] Cowburn PJ, Cleland JGF, Coats AJS, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 696–710.
- [2] Florea VG, Henein MY, Anker SD *et al.* Prognostic value of changes over time in exercise capacity and echocardiographic measurements in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 146–53.
- [3] Stevenson LW, Pfeffer MA. The philosophy of therapy for early heart failure: the need for surrogate endpoints. *Heart Failure* 1995; 3: 78–86.
- [4] Stevenson LW, Steimle AE, Fonarow G *et al.* Improvement in exercise capacity of candidates awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 163–70.
- [5] Stelken AM, Liwa MA, Younis T *et al.* Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345–52.
- [6] Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW *et al.* Impact of left ventricular cavity size in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 72: 672–6.
- [7] Modena MG, Muia N, Sgura FA, Molinari R, Castella A, Rossi R. Left atrial size is the major predictor of cardiac death and overall clinical outcome in patients with dilated cardiomyopathy: a long-term follow up study. *Clin Cardiol* 1997; 20: 553–60.

Prediction of the Effect of Bisoprolol in Dilated Cardiomyopathy

Noémi Nyolczas, Miklós Dékány, János Fiók,
and István Préda

Second Medical Clinic, Cardiovascular Center, Haynal Imre
University of Health Sciences, Budapest, Hungary

Summary. Survival improvement by beta-blocker treatment in patients with chronic heart failure appears to be related to the intermediate-term changes in left ventricular function. The therapeutic potential of beta blockade might be increased by early identification of patients in whom left ventricular function would deteriorate. We aimed at predicting the intermediate-term effect of bisoprolol on left ventricular systolic and diastolic function in patients with dilated cardiomyopathy. Twenty-five patients with symptomatic chronic heart failure treated with bisoprolol were investigated. As a background, tailored therapy with digitalis, diuretics and vasodilators was given. Prediction of the 6-month (intermediate-term) effect of bisoprolol was investigated, using baseline values and short-term (1-month) changes of simple, noninvasive parameters obtained at rest and during maximal exercise. Multivariate analysis resulted in reliable predictions, there was close correlation between the observed and predicted changes of left atrial filling pressure ($R = 0.87$) and left ventricular ejection fraction ($R = 0.74$). The baseline value of left ventricular ejection fraction, short-term changes of the pulse amplitude and the double product proved independent predictors of intermediate-term changes of left ventricular ejection fraction. The baseline value of mean pulmonary capillary wedge pressure, heart rate, and increase in heart rate during maximal exercise were predictors of the intermediate-term changes in mean pulmonary capillary wedge pressure. In dilated cardiomyopathy, the intermediate-term effects of bisoprolol on left ventricular ejection fraction and mean pulmonary capillary wedge pressure can be predicted reliably by simple noninvasive variables in the early treatment phase.

Key Words. chronic heart failure, dilated cardiomyopathy, beta-blocker therapy, bisoprolol, prediction

Introduction

Several controlled and uncontrolled clinical trials have demonstrated an improvement in symptoms, left ventricular systolic and diastolic function following 2 to 3 months of beta blockade in patients with chronic heart failure [1-21]. Pooled data of randomized studies [22-24], and the result of the US carvedilol study [17] have indicated favorable effects of beta-blockers on morbidity and suggested benefit on long-term survival as well.

Recently, two large-scale, long-term, randomized survival trials—CIBIS II [25] and MERIT [26]—showed unequivocally convincing survival benefit of the beta-blockers. Despite these well-documented favorable effects, about 20 to 50% of patients do not improve; moreover, a significant proportion of them deteriorate [3-6,15,27-29]. Improvement was defined in different ways in those studies, but the change in left ventricular ejection fraction was considered in most studies. Recent studies suggest that beside the baseline heart rate and its change over time [16,17,29], the intermediate-term alteration in left ventricular ejection fraction can also be a reliable predictor [29] of long-term outcome of heart failure in patients treated with beta-blockers. The risk of death was increased on long-term if the left ventricular fractional shortening deteriorated at intermediate-term [29]. It seems to be possible that the therapeutic potential of beta-blockers could be further enhanced if one could reliably predict in the early treatment phase patients in whom left ventricular ejection fraction would deteriorate. Early interruption or modification of beta-blocker therapy, or at least close observation of the nonresponders, may further increase the benefit on survival.

In this study we evaluated whether simple, non-invasive resting and exercise variables at baseline and during the early treatment phase could predict the intermediate-term effects of bisoprolol not only on left ventricular ejection fraction (LVEF) but also on mean pulmonary capillary wedge pressure (mPCW).

Since previous observations limited to metoprolol and carvedilol can not be safely extrapolated to other beta-blockers, studies with bisoprolol seem to be important. These studies appear to be especially important because the bisoprolol was the first beta-blocker that unquestionably reduced all cause mortality in patients with chronic heart failure [25].

Address for correspondence: Noémi Nyolczas, M.D., Szabolcs str. 35, Budapest 1135, Hungary.

Received 5 July 1999; receipt/review time 2 months; accepted 24 March 2000

Methods

Subjects

The study population, consisting of 21 men and 4 women with idiopathic dilated cardiomyopathy, was selected from patients referred to our clinic from October 1993 to June 1995. Diagnostic criteria proposed by the WHO/ISFC Task Force [30] were applied. Mean age of patients was 51.1 ± 6.9 years (range 31 to 65 years). Coronary angiography was performed in 5 cases to exclude coronary artery disease suggested by the presence of risk factors, chest pain, or both. Only patients with history of heart failure longer than 1 year were included. The mean NYHA functional class was 2.64 ± 0.81 (9 pts - NYHA II, 14 pts - NYHA III, 2 pts - NYHA IV). LVEF, assessed by 2-dimensional transthoracic echocardiography, was lower than 45% in every case, $m \pm SD = 30.1 \pm 8.1$ percent. As a background treatment, digitalis and tailored therapy with diuretics (furosemide in all cases, chlorthalidone in 18 cases), ACE inhibitors (enalapril in 20 and captopril in 5 cases), nitrate (isosorbide mononitrate in 16 cases) and dihydralazine (in 14 cases) were used at least for 3 months before introduction of bisoprolol. The doses of the indicated drugs were not changed in 3 weeks before the beginning of treatment with bisoprolol and remained unchanged during the study period, except for diuretics. Patients were in stable clinical condition for at least 4 weeks prior to enrolment into the study. Major contraindications for beta-blocker therapy such as chronic obstructive airway disease, insulin-dependent diabetes mellitus, advanced AV block (higher than first degree) and sick sinus syndrome were criteria for exclusion. Prior beta-blocker treatment and alcohol intake greater than 100 g/day in the previous year were exclusion criteria, as well. Only patients with a resting heart rate higher than 70 beats/min and systolic blood pressure higher than 90 mmHg were enrolled into the study.

The test dose of bisoprolol was 1.25 mg/day, which was uptitrated by doubling the dose twice a week or, in case of more severe heart failure (16 patients with NYHA class III or IV), once a week, up to 10 mg/day. Patients received less than 10 mg if their systolic blood pressure decreased below 80 mmHg or if their resting heart rate was lower than 60 beats/min or when persistent progression in heart failure symptoms appeared. One of the patients did not tolerate the first dose due to symptomatic hypotension and significant progression of heart failure. At the end of the titration 7 patients received 10 mg/day, 13 patients received 5 mg/day and 4 patients received 2.5 mg/day of bisoprolol, and all of them remained on these doses.

Measurements

Patients underwent clinical and noninvasive evaluation before the introduction of bisoprolol. During the drug maintenance they were reevaluated at 1 month and at 6 months after starting the treatment. The

evaluated parameters were derived from routinely applied noninvasive investigations. The 1 month effect of bisoprolol was considered as short-term effect. The short-term change in parameters was defined as the absolute change in variables during the first month of treatment. The 6-month effect of bisoprolol was considered as intermediate-term effect. The intermediate-term change in parameters was defined as the absolute change in value of parameters observed from baseline to 6 months.

The short- and intermediate-term effects of bisoprolol were prospectively evaluated. In a next step it was retrospectively investigated whether the intermediate-term changes of LVEF and mPCW could be predicted.

Baseline values and short-term changes of resting and exercise variables as candidate predictors were selected. The resting variables were as follows: heart rate, systolic blood pressure, double product (heart rate \times systolic blood pressure), pulse amplitude (systolic blood pressure - diastolic blood pressure), LVEF and mPCW.

The exercise variables were the following: heart rate at maximal level of exercise, the increase in heart rate from rest to maximal level of exercise, systolic blood pressure at maximal level of exercise, the increase in systolic blood pressure from rest to maximal level of exercise.

Heart rate has been assessed from the ECG recordings. Blood pressure was measured in sitting position using sphygmomanometer. LVEF was calculated by 2-dimensional echocardiographic studies from the apical 4 chamber view using an area-length single-plane method. mPCW was estimated by left ventricular apex-cardiography from the diastolic rapid filling period, by using a previously described method [31,32]. Exercise test variables were derived from graded, symptom limited maximal (estimated with the use of the Borg perceived exercise scale) upright bicycle ergometer tests. The tests started at 30 W load, the load was increased by 30 W after every 3 minutes. ECG was recorded during the test continuously. Heart rate and blood pressure measurements were carried out every minute. Before baseline testing, a test was done to familiarize the patients with the procedure. All the measurements and calculations were performed by investigators, who were blinded in the treatment of the patients.

Statistical analysis

The changes in LVEF and mPCW from pretreatment values to the 1-month and 6-month ones were evaluated by analysis of variance for multiple observations. To investigate the predictability of the 6-month effect of bisoprolol, the intermediate-term changes of the above parameters were compared with the baseline values and short-term changes of the selected possible predictors applying linear regression analysis. Predictors that correlated at least at the level of $p < 0.1$ were subject to stepwise multiple regression analysis. The probability

Table 1. Effects of 6-month treatment with bisoprolol

	Before treatment ($\text{m} \pm \text{S.D.}$)	After 6-month treatment ($\text{m} \pm \text{S.D.}$)	$p <$
LVEF (%)	30.1 ± 8.1	42.3 ± 8.3	0.005
mPCW (mmHg)	21.1 ± 7.8	14.4 ± 6.1	0.05

LVEF: left ventricular ejection fraction (measured by echocardiography); mPCW: mean pulmonary capillary wedge pressure (estimated by apexcardiography).

of improvement in an individual subject was modeled by the multiple regression model [33]. Statistical analysis was performed with SPSS 6.14 program package. Significance was taken as $p < 0.05$. All values are expressed as mean \pm SD.

Results

Follow-up results

The intermediate-term effect of bisoprolol on LVEF and on the mPCW is shown in Table 1.

The LVEF improved ($p < 0.005$) from 30.1 to 42.3%, while the end-diastolic diameter of the left ventricle remained nearly the same: 70.1 mm \rightarrow 68.6 mm, $p = \text{N.S.}$ The mPCW decreased significantly ($p < 0.05$) from 21.1 to 14.4 mmHg.

The values of the possible predictors at baseline, at short-term and at intermediate-term treatment are listed in the Table 2. Heart rate decreased markedly and significantly ($p < 0.001$) at short-term (95.1 \rightarrow 71.0 beats/min) and remained at that level at intermediate-term (72.1 beats/min). Systolic blood pressure decreased significantly ($p < 0.05$) at 1 month (116.4 \rightarrow 101.4 mmHg) but increased ($p < 0.05$) above the base-

line at intermediate-term (125.7 mmHg). The pulse amplitude showed the same pattern of changes: decreased ($p < 0.001$) at short-term (38.3 \rightarrow 30.0 mmHg) and increased ($p < 0.001$) above the baseline (46.4 mmHg) at intermediate-term. The double product decreased ($p < 0.001$) markedly at short-term (9613 \rightarrow 6663 mmHg \times min $^{-1}$). At intermediate-term, the double product remained lower ($p < 0.001$) than it was at baseline (8005 mmHg \times min $^{-1}$) despite a slight elevation at short-term. There was a moderate but significant improvement in LVEF already at short-term, meanwhile the decrease in mPCW did not reach the level of significance. (Intermediate-term values of these parameters have been already described and listed in Table 1). In Table 2, the data of exercise variables are also listed. Compared to baseline, the short- and intermediate-term values of heart rate at maximal exercise (160.1 \rightarrow 128.8 \rightarrow 122.8 min $^{-1}$) were significantly ($p < 0.001$) and markedly lower. Systolic blood pressure at maximal exercise did not change significantly either at short-term or at intermediate-term (152.7 \rightarrow 148.8 \rightarrow 154.4 mmHg).

Predictors of intermediate-term changes in mean pulmonary capillary wedge pressure and in left ventricular ejection fraction

Table 3 demonstrates the results of the linear regression analysis. The baseline value of mPCW, as well as the increase in heart rate during baseline maximal exercise proved to be significant univariate predictors ($p < 0.01$, $r = 0.67$ and $p < 0.01$, $r = -0.61$, respectively) of the intermediate-term changes of mPCW. Accordingly, the higher the mPCW and the lower the increase in heart rate during maximal exercise at baseline the more marked the reduction of the mPCW at intermediate-term.

Table 2. Analyzed parameters at baseline, at short-term, and intermediate-term bisoprolol treatment

	Baseline	Short-term treatment	Long-term treatment
HR (min $^{-1}$)	95.1 ± 19.1	71.0 ± 9.8^c	72.1 ± 8.0^b
sBP (mmHg)	116.4 ± 15.3	101.4 ± 10.3^a	125.7 ± 11.5^a
Pamp (mmHg)	38.33 ± 7.07	30.00 ± 7.86^c	46.39 ± 6.37^c
DP (mmHg \times min $^{-1}$)	9613 ± 1519	6663 ± 1214^c	8005 ± 990^c
LVEF (%)	30.1 ± 8.1	36.4 ± 11.9^b	$42.3 \pm 8.3^{b,c}$
mPCW (mmHg)	21.1 ± 7.8	$17.8 \pm 9.6 \text{ N.S.}$	14.4 ± 6.1^b
HR max (min $^{-1}$)	160.1 ± 33.8	128.8 ± 22.6^c	122.8 ± 21.2^c
sBP max (mmHg)	152.7 ± 32.7	$148.8 \pm 33.9 \text{ N.S.}$	$154.4 \pm 26.1 \text{ N.S.}$
$\Delta \text{HR max}$ (min $^{-1}$)	61.88 ± 27.97	$57.00 \pm 17.49 \text{ N.S.}$	$53.44 \pm 23.26 \text{ N.S.}$
$\Delta \text{sBP max}$ (mmHg)	45.88 ± 27.32	$49.69 \pm 32.96 \text{ N.S.}$	$42.00 \pm 25.41 \text{ N.S.}$

^a $p < 0.05$ versus baseline.

^b $p < 0.01$ versus baseline.

^c $p < 0.001$ versus baseline.

N.S.: nonsignificant.

HR: heart rate; sBP: systolic blood pressure; Pamp: pulse amplitude; DP: double product; LVEF: left ventricular ejection fraction; mPCW: mean pulmonary capillary wedge pressure (estimated by apexcardiography); HR max: heart rate at maximal level of exercise; sBP max: systolic blood pressure at maximal level of exercise; $\Delta \text{HR max}$: the increase in heart rate from rest to maximal level of exercise; $\Delta \text{sBP max}$: the increase in systolic blood pressure from rest to maximal level of exercise.

Table 3. Results of linear regression analysis

Predicted variables	Parameters with predictive value	r	p<
Δ mPCW	mPCW ^a	0.67	0.01
	ΔHR max ^a	-0.61	0.01
Δ LVEF	P amp ^b	0.56	0.05
	DP ^b	0.58	0.05

^aBaseline values.
^bShort-term changes (differences between the values of the parameters at short-term bisoprolol treatment and at baseline).
r: coefficient of correlation; Δ mPCW: the change in mean pulmonary capillary wedge pressure at intermediate term; Δ LVEF: the change in left ventricular ejection fraction at intermediate term; mPCW: mean pulmonary capillary wedge pressure, estimated by apexcardiography; ΔHR max: the increase in heart rate from rest to maximal level of exercise; P amp: pulse amplitude; DP: double product.

Table 3 shows that the univariate predictors of intermediate-term changes in the LVEF were the short-term changes of pulse amplitude ($p < 0.05$, $r = 0.56$) and that of the double product ($p < 0.05$, $r = 0.58$). Thus the greater the short-term decrease in the pulse amplitude and double product the greater the improvement in LVEF at intermediate-term.

The results of the stepwise multiple regression analysis are demonstrated in Table 4.

When the multivariate analysis was applied to the prediction of intermediate-term change in mPCW only the baseline value of mPCW proved to be an independent predictor ($p < 0.0001$). The other univariate predictors were not independent contributors and provided no additional predictive value to the baseline mPCW. The predicted and observed changes of mPCW correlated only moderately: $r = 0.65$. However, when mPCW was omitted from the analysis, the remaining univariate predictors resulted in a much closer prediction of the observed changes of mPCW, as illustrated

Table 4. Results of multivariate stepwise regression analysis

Predicted variables	Parameters with predictive value	Coefficient of regression	p<	R
Δ mPCW	HR ^a	0.2504	0.0001	0.87
	Δ HR max ^a	-0.2059	0.00001	
Δ LVEF	LVEF ^a	-0.2774	0.05	0.74
	DP ^b	0.0016	0.05	
	P amp ^b	0.3517	0.01	

^aBaseline values.
^bShort-term changes (differences between the values of the parameters at short-term bisoprolol treatment and at baseline).
R: coefficient of correlation; Δ mPCW: the change in mean pulmonary capillary wedge pressure (estimated by apexcardiography) at intermediate term; Δ LVEF: the change in left ventricular ejection fraction at intermediate term; HR: heart rate; ΔHR max: the increase in heart rate from rest to maximal level of exercise; LVEF: left ventricular ejection fraction; DP: double product; P amp: pulse amplitude.

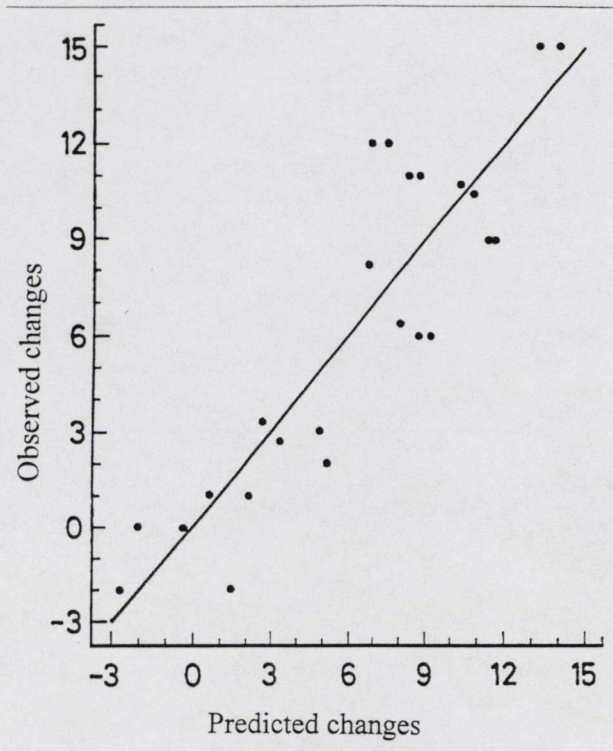


Fig. 1. Correlation between intermediate-term changes of observed and predicted values of mean pulmonary capillary wedge pressure expressed in mmHg (estimated by apexcardiography).

in Table 4. It is shown that baseline heart rate (positive association, $p < 0.0001$) and the increase in heart rate during maximal exercise (negative association, $p < 0.00001$) as independent predictors of the intermediate-term changes in mPCW, related significantly to the changes of mPCW. The observed and predicted changes of mPCW correlated closely, the coefficient of correlation was 0.87 (Figure 1). The equation for the calculation of intermediate-term changes in mPCW in an individual subject was as follows: $\Delta mPCW = 4.8 + 0.25 \times HR - 0.21 \times \Delta HR_{max}$. According to the result of the stepwise multiple regression analysis, the baseline value of LVEF (negative association), the short-term changes of double product and pulse amplitude (positive association) proved to be independent predictors of intermediate-term change in LVEF. The coefficient of correlation between the predicted and observed changes of LVEF was 0.74 (Figure 2). The following equation determined the intermediate-term change in LVEF in an individual patient: $\Delta LVEF = 14.6 - 0.28 \times LVEF + 0.0016 \times \Delta DP \text{ short-term} + 0.35 \times \Delta Pamp \text{ short-term}$.

There was no significant correlation between the intermediate-term changes in mPCW and LVEF ($r = 0.12$, $p = N.S.$).

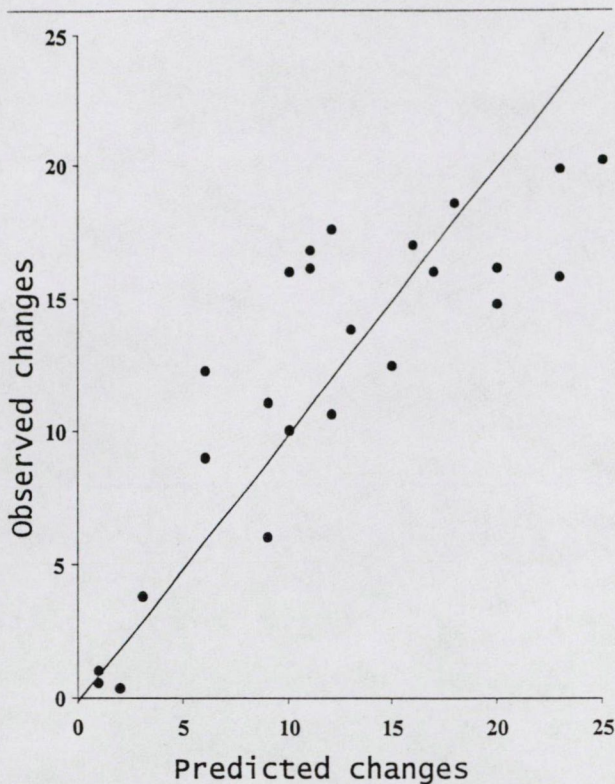


Fig. 2. Correlation between intermediate-term changes of observed and predicted values of left ventricular ejection fraction expressed in percent (measured by echocardiography).

Discussion

Beside the survival benefit, improvement in LVEF is also a standard finding during treatment of heart failure with beta-blockers [23]. These two favorable treatment effects seem to be in parallel. Carvedilol in the MOCHA trial [20] produced a dose-related increase in LVEF, and it was associated with near mirror image reduction of mortality. Moreover, the study of 160 patients from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study population showed that long-term mortality increased for subjects whose left ventricular fractional shortening decreased over 5 months [29]. The risk of death in the patients with worsening left ventricular systolic function (18% of the bisoprolol treated patients) was significantly higher in the bisoprolol group than in the placebo group [29]. A similar association was reported previously in a smaller study: the change in the LVEF appeared to be a valuable parameter in defining the prognosis of the patients with dilated cardiomyopathy treated with metoprolol [6]. These data suggest, that the intermediate-term change in LVEF can be a reliable surrogate for the long-term outcome of chronic heart failure in the patients treated with beta-blockers.

The reason for the parallel change in the rate of survival and LVEF can be a common mechanism of

improvement—namely, the positive biological effect of beta blockade on myocytes, whose state influences the LVEF and is considered to be essential for the long-term outcome in chronic heart failure.

Although data regarding the predictive value for long-term outcome of heart failure are so far only available for the intermediate-term alteration in LVEF [29], it appears to be well established that the intermediate-term change of other essential parameters such as the mPCW can have an importance in the prediction of final outcome as well. The baseline value of mPCW has been repeatedly reported as a significant predictor of outcome of chronic heart failure [34–36]. Results of those studies showed that the higher the mPCW, the worse the long-term prognosis of chronic heart failure. Generally, a therapy that decreases the pathologically high mPCW improves the prognosis [37,38]. It is a reasonable assumption that the gradual decrease in mPCW can be the consequence of the same positive biological effect of beta-blockers on myocytes, that affects the LVEF and the survival of the patients favorably. That is why developing methods for prediction not only the intermediate-term changes of LVEF but also of mPCW may have clinical significance.

Efforts to identify responders with respect to the left ventricular function or to different improvement indexes based on a combination of clinical, left ventricular function and eventually exercise parameters, provided partly conflicting results. In most but not in all studies the hemodynamic correlates of increased sympathetic nervous system activity such as the elevated baseline heart rate and a high value at maximal exercise as well as heart rate changes over time after beta-blockade, proved to be reliable predictors of a favourable effect of beta-blockers [1,6,16,17,27–29,39,40]. Higher systolic blood pressure at baseline or a history of hypertension was also a predictor of a beneficial effect [27,41]. The clinical severity of heart failure, baseline level of LVEF, and diastolic function proved to be predictive in some studies [4,6,27,41]. The extent and dominant type of myocardial fibrosis were also suggested as having an influence on the change in NYHA class or in the LVEF after 12 months [42].

In our follow-up, changes of the resting and exercise parameters were consistent with the previous favorable observations from uncontrolled and controlled studies of dilated cardiomyopathy [1,3,4,14–16,27,29,34,42–44]. Similarly to observations with other beta-blockers [4,12,15,17,21,29] bisoprolol produced an increase in LVEF and decrease in mPCW at intermediate-term.

Predictors of intermediate-term change in mean pulmonary capillary wedge pressure

Mean pulmonary capillary wedge pressure is mainly determined by the left ventricular diastolic function; however, in chronic heart failure frequently occurring

mitral regurgitation is also an important determinant. Until now, only one study [41] tried to determine which patients have the highest diastolic function improvement with beta blockade. This investigation showed that the baseline left ventricular end-diastolic pressure was an independent predictor of change of left ventricular end-diastolic pressure. In other studies, mPCW or variables relate closely to it were only components of complex improvement indexes [15,27].

Our investigation showed that patients with the highest pretreatment mPCW and heart rate and lowest increase in heart rate during maximal exercise are those who benefit the most from treatment with bisoprolol.

The observation is similar to that made by Eichhorn et al. [41]: the strongest univariate predictor and the only independent multivariate predictor was the mPCW in our study, while it was the left ventricular end-diastolic pressure in the study of Eichhorn et al. In our study by omitting the mPCW from the multivariate analysis, it was possible to take into account other significant or borderline significant predictors, such as baseline heart rate and increase in heart rate during maximal exercise. Their predictive values were additive and resulted in a higher accuracy of prediction. A more excessive sympathetic activation when the diastolic function has deteriorated can explain that the patients with the highest mPCW at baseline benefit most.

The predictive value of the increase in heart rate during maximal exercise at baseline can be explained by its relation to the mPCW. If mPCW is significantly elevated, there is a steep decrease in the left ventricular diastolic filling and consequently in stroke volume when heart rate increases during exercise. The increased myocardial stiffness and significant mitral regurgitation, both common when the mPCW is high, are important factors that make the patients with severe heart failure intolerant to high heart rate.

Contribution of the baseline heart rate to the closer prediction of the change in mPCW at intermediate-term effect of bisoprolol can be attributed to the fact that the heart rate is an indicator of the sympathetic activity and that beta blockade usually decreases a more elevated heart rate more profoundly. A decrease in heart rate by improving myocardial oxygen balance and left ventricular function may have a marked beneficial effect on the diastolic properties of the left ventricle, resulting in a significant decrease in mPCW.

Predictors of intermediate-term change of left ventricular ejection fraction

The improvement in LVEF has consistently been reported after treatment with beta-blockers in patients with heart failure [4,15,17,21,29]. Moreover, that improvement proved to be dose-related; greater benefit was produced by higher dosages of beta-blockers [20,34,45].

Baseline LVEF and its intermediate-term changes were found to be significant predictors of the final outcome of chronic heart failure [4,20,35,46–48].

The short-term change in double product and pulse amplitude as well as the baseline value of LVEF proved to be significant multivariate predictors of intermediate-term change of LVEF in our study. Greater short-term decrease in double product and pulse amplitude and lower value of LVEF at baseline were associated with a more positive response to bisoprolol.

Concerning the predictive value of the short-term decreases in the values of the previous variables may indicate that the patients with higher reduction of sympathetic drive react more favorably. The greater decrease of pulse amplitude is thought to reflect the decrease in cardiac output [49] produced by bisoprolol. Progressively higher degrees of sympathetic activation when the left ventricular dysfunction is more pronounced [50] can explain why the positive impact of beta-blocker treatment is higher in patients with a greater deterioration in LVEF.

Less severe grade of heart failure, more aggressive vasodilator treatment, and the lack of patients with elevated systolic blood pressure can explain that unlike some other observations [27,41] the systolic blood pressure did not have any predictive value in our study. Exclusion of patients with heart rate lower than 70 beats/min may explain why in disagreement with earlier metoprolol studies [39,40], we did not find the baseline heart rate to be predictive.

Limitations of the study

Our results should be considered as preliminary for numerous reasons. Although several measures were taken to blind the investigators, the assessment of the effects of bisoprolol was not carried out in a double blind placebo controlled manner. Nevertheless, our results are in accordance with those of controlled bisoprolol studies [16,51]. Another limitation is that the predictability of the 6-month effects of bisoprolol on the LVEF and mPCW was evaluated only retrospectively. Prospective validation of the results is necessary prior to making any therapeutical decisions based on the prediction elaborated in our study. There is a limited applicability of the results for the whole spectrum of heart-failure population as only patients with dilated cardiomyopathy were studied and the clinical grade of heart failure was mostly mild to moderate. Results need to be verified in a larger patient population with more severe heart failure due not only to dilated cardiomyopathy but also to ischaemic heart disease. It should also be emphasized that our observations cannot be automatically extrapolated to other beta-blockers, especially to carvedilol that differs in many respects from bisoprolol. Despite these limitations and the preliminary status of the findings, the present study can be a first step toward further investigations aiming at

increasing the therapeutic effectiveness of beta-blockers in heart failure.

Conclusions

Our results demonstrate that simple noninvasive parameters are suitable for reliable prediction of the intermediate-term effects of bisoprolol in patients with dilated cardiomyopathy. Consistently with previous studies, our observations suggest that the higher the grade of the sympathetic activation before treatment and the more pronounced the decrease of sympathetic activation after beta blockade, the more favorable the effect that can be expected.

References

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022-1036.
2. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Adverse effects of beta-blockade withdrawal in patients with congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980;44:134-142.
3. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980;44:117-133.
4. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy: effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readmission of metoprolol. *Circulation* 1989;80:551-563.
5. Nemanich JW, Weith RC, Abrass IB, Stratton JR. Effects of metoprolol on rest and exercise cardiac function and plasma catecholamines in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:S43-S48.
6. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh RW, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985;72:536-546.
7. Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, et al. Beta-blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:2426-2441.
8. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1094-1100.
9. Waagstein F. Adrenergic beta-blocking agents in congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995;16(suppl O):128-132.
10. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1678-1687.
11. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:1499-1506.
12. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1225-1231.
13. Leung WH, Lau CP, Wong CK, Cheng CH, Tai YT, Lim SP. Improvement in exercise performance and hemodynamics by labetalol in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990;119:S84-S90.
14. Swedberg K, Waagstein F, Hjalmarson A, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979;1:1374-1376.
15. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-1446.
16. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765-1773.
17. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group: the effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Eng J Med* 1996;334:1349-1355.
18. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. for the PRECISE Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation* 1996;94:2793-2799.
19. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996;94:2800-2806.
20. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996;94:2807-2816.
21. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-380.
22. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure: a systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997;18:560-565.
23. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998;98:1184-1191.
24. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:27-34.
25. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
26. MERIT HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
27. Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, et al. The Heart Muscle Disease Study Group. Metoprolol in dilated cardiomyopathy: is it possible to identify factors predictive of improvement? *J Card Fail* 1996;2:87-102.
28. Anderson JL. Treatment of cardiac myopathies with beta blockers: what do we know, where do we go from here? *Postgrad Med* 1988;29:104-112.

29. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, et al.; on behalf of the CIBIS Investigators. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1997;96:2197-2205.
30. WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672-673.
31. Dékány M, Vándor L, Kékes E, Reif É, Berentey E, Antalóczy Z. Estimation of left atrial filling pressure by apexcardiography. Reliability of new parameters. *Acta Cardiol* 1990;2:113-120.
32. Mortarino G, Ghiringhelli S, Onofri M, Macchi G, Corda G. Apexcardiographic evaluation of wedge pressure. *Acta Cardiol* 1985;40:119-122.
33. Draper N, Smith H. *Applied Regression Analysis*, 2nd ed. New York: John Wiley, 1981.
34. Di Lenarda A, De Maria R, Gavazzi A, et al.; on behalf of the SPIC (Italian Multicentre Cardiomyopathy Study) Group. Long-term survival effect of metoprolol in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1998;79:337-344.
35. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990;65:903-908.
36. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C, et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 1993;12:756-765.
37. Fonarow GC, Chelmsky-Fallick C, Stevenson LW, et al. Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: the Hy-C trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:842-850.
38. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, et al. Importance of haemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction $\leq 20\%$ secondary to ischaemic or nonischaemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:1348-1354.
39. Schwartz BM, Sackner-Bernstein J, Penn J, et al. Which patients with chronic heart failure are most likely to show hemodynamic and functional improvement following long-term beta-blockade? *J Am Coll Cardiol* 1992;19:341A.
40. Bennett SK, Fisher ML, Krichten C, Patten RD, Greenberg NL, Gottlieb SS. Ischaemic cardiomyopathy treated with metoprolol: baseline heart rate predicts likelihood of increased ejection fraction. *Circulation* 1993;88(suppl 1): 1-105.
41. Eichhorn EJ, Heesch CM, Risser RC, Marcoux L, Hatfield B. Predictors of systolic and diastolic improvement with dilated cardiomyopathy treated with metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:154-162.
42. Yamada T, Fukunami M, Ohmori M, et al. Which subgroup of patients with dilated cardiomyopathy would benefit from long-term beta-blocker therapy? A histologic viewpoint. *J Am Coll Cardiol* 1993;89:1632-1642.
43. Eichhorn EJ. Effects of bucindolol in heart failure. *Am J Cardiol* 1993;71:65C-70C.
44. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valentine HA, Ginsberg R, Fowler MB. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989;79:483-490.
45. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, et al.; for the Bucindolol Investigators. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:1632-1642.
46. Adams KF, Dunlap SH, Sueta CA, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1781-1788.
47. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:546-570.
48. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, et al. Chronic congestive heart failure: description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J* 1994;15:303-310.
49. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-888.
50. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al.; for the SOLVD Investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-1729.
51. Lechat P, Boissel JP, Jaillon P. The clinical efficacy of bisoprolol in chronic heart failure. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:75-85.

A metoprolol szerepe szívelégtelenség kezelésében

Laynal Imre Egészségtudományi Egyetem Belgyógyászati és Kardiovaszkuláris Centrum

Dr. Préda István és Dr. Nyolczas Noémi

Alhquist fél évszázaddal ezelőtt, 1948-ban írta le az Adrenerg receptorokra vonatkozó, mára már tényekkel is alátámasztott hypothesisét⁽¹⁾. E receptorok gátlásának és facilitálásának vizsgálata a mai napig a kardiovaszkuláris kutatás homlokterében áll, s egyike az orvostudomány leggyakrabban vizsgált és folyamatosan megújuló kérdéseinek.

Mint általánosan ismert, a béta receptorok gyógyszeres gátlása már az 1960-as években bevonult a klinikai gyakorlatba. A kardiális dekompenzációban szenvedő betegekben azonban a hatóanyag alkalmazását kontraindikáltak tartották a szer negatív inotrop, azaz a szív kontraktilitását csökkentő hatása miatt. Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy a béta adrenerg receptor blokkolók szívelégtelenségben történt első alkalmazása Waagstein és mtsai által 1974-ben⁽²⁾ szakmai körökben, hazánkban is -, meglepetést és nem kevés ellenérzést keltett, ami a mai napig is érezteti hatását. Ugyanakkor az elmúlt 25 évben számos klinikai tanulmány látott napvilágot, melyek a béta receptor blokkolók szívelégtelenségben történő biztonságos alkalmazhatóságáról, e szerek morbiditást és mortalitást csökkentő hatásáról számoltak be. Ezek az ismeretek mára alapvető tankönyvi adattá váltak^(3,4).

A szívelégtelenség és a fokozott szimpatikus idegrendszeri aktiváció

A krónikus szívelégtelenség tartósan fokozott szimpatikus aktivációval, magas plazma adrenalin és noradrenalin szinttel jár. Az elmúlt évek kutatási eredményei a plazma noradrenalin szint és a szívelégtelenségben szenvedő betegek mortalitása között szoros összefüggést bizonyítottak^(5,6).

Ahhoz, hogy megérthessük a béta blokkoló kezeléstől szívelégtelenségben várható kedvező változásokat, ismernünk kell a tartósan fokozott adrenerg aktiváció káros hatásait.

A tartósan fokozott szimpatikus aktiváció káros hatásai (1. ábra)

Direkt myocardium toxicitás:

A fokozott szimpatikus aktivitás három mechanizmus révén gyakorol direkt toxikus hatást a szívizomzat funkcionális egységére, a myocytára:

- A szarkoplazmás retikulum Ca^{++} transzportján keresztül
- A szívizomsejtek necrosis és apoptosiss révén történő pusztulása által

- A szubsztát felhasználás kedvezőtlen változása révén.

- Szívelégtelenségben csökken a szarkoplazmás retikulum Ca^{++} ATP-áz (SERCA) aktivitása, melynek következtében csökken a diasztolés Ca^{++} visszaáramlás a szarkoplazmás retikulumba^(7,8). Ennek révén nő az intracelluláris Ca^{++} koncentráció, ami önmagában rontja a relaxációt; és csökken a következő szisztolében a szarkoplazmás retikulumból mobilizálható Ca^{++} mennyiség, melynek következtében romlik a kontraktilitás, a szisztolés funkció.

- Ismert tény, hogy a magas katekolamin koncentráció myocytá nekrózist okoz^(9,11). A myocytá pusztulás másik módja az apoptosiss, melynek alapvető triggerei szívelégtelenségben:

- az emelkedett intracelluláris Ca^{++} koncentráció⁽¹²⁾
- a myocytá hypoxia⁽¹³⁾
- és az emelkedett noradrenalin koncentráció⁽¹⁴⁾

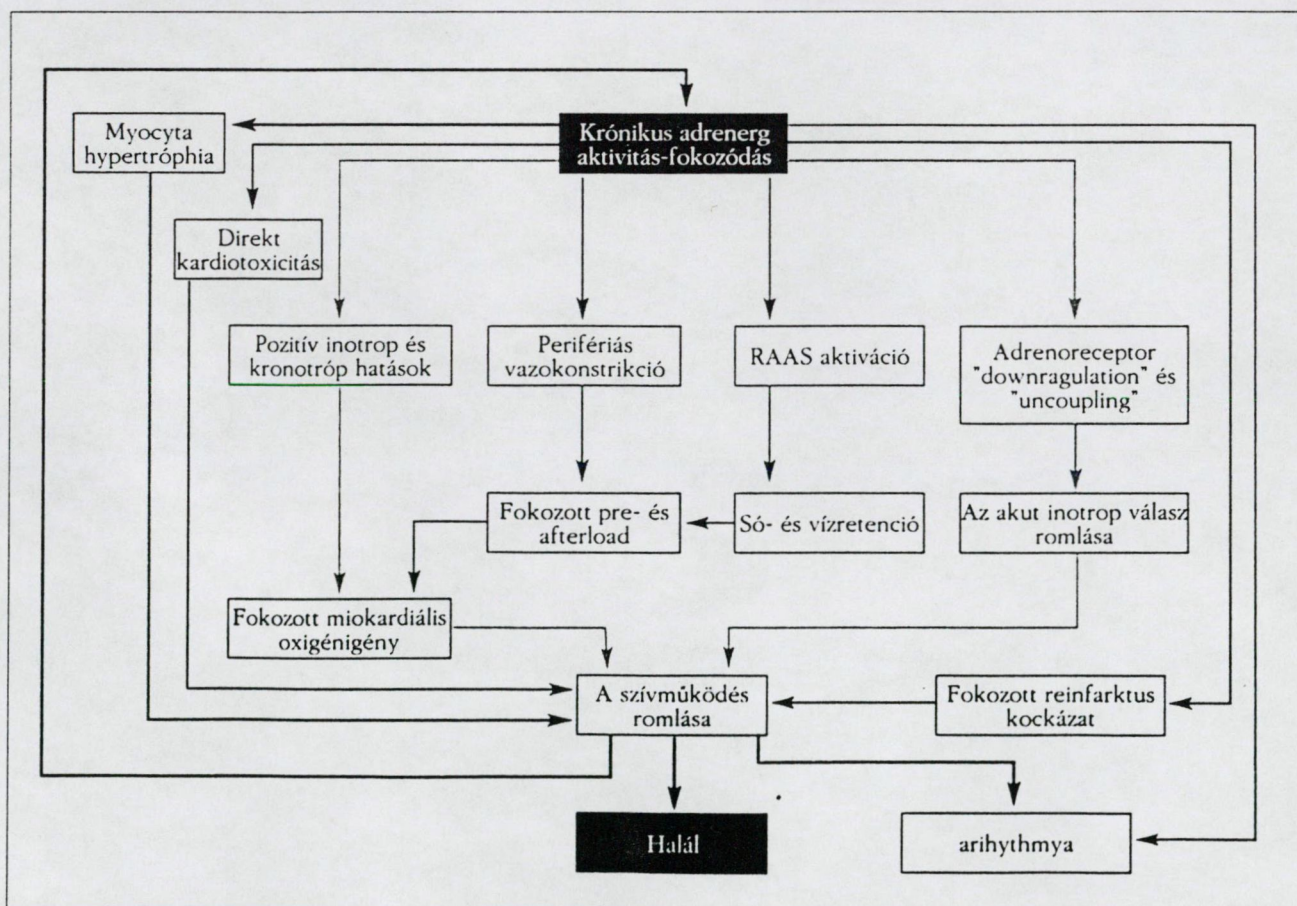
- Szívelégtelenségben fokozódik a szabad zsírsav felhasználás, mivel a norepinephrin hatására fokozódik a lipolitikus aktivitás. Ez fokozott ATP-áz felhasználáshoz, ATP-áz vesztéshez, s ezáltal a sejt energia depléciójához vezet^(15,16).

A myocardium oxigén igényének fokozódása: A katekolaminok (elsősorban a noradrenalin) pozitív kronotrop és inotrop hatása, valamint a perifériás vazokonstrikció következtében megemelkedett preload és afterload miatt növekszik a szívizom oxigén igénye^(17,18). A szimpatikus aktiváció révén fokozott renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitás a preload és afterload növekedésén keresztül szintén a szívizomzat oxigén igényének növekedéséhez vezet.

Kóros szívizom hypertrophia kialakulása: Az emelkedett katekolamin szint szerepet játszik a krónikus szívelégtelenségben mindig megfigyelhető preload és afterload növekedésben. E hemodinamikai változások a szívizom hypertrophia létrejöttének triggerei. Ezen túlmenően azonban a noradrenalin hatására különböző növekedési faktorok, kóros gén expresszió, proto-onkogének aktiválódása következtében „abnormális sejt növekedés”, u.n. „kóros hypertrophia” alakul ki. Ez az „abnormális sejt növekedés” végső soron a myocyták pusztulásához vezet⁽¹⁹⁾.

Arihythmiák: A krónikus szimpatikus aktiváció több hatásmechanizmus révén is arihythmiát provokálhat. Ilyen lehetséges okok a következők: a szívizom ischaemia, akálium ionok béta receptorok által mediált shiftje az extracelluláris térből az intracelluláris tér felé és következményes extracelluláris hypokalaemia, a myocyták automáciájának növekedése, valamint a megrövidült szívizom akciós potenciál^(20,21).

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválása: A szimpatikus aktiváció fokozza a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitását, ami krónikus szívelégtelenségben a jól ismert kedvezőtlen hatásokon (perifériás vazokonstrikció, fokozott Na⁺ és víz retenció) túl, az angiotenzin II, mint proto-onkogén aktivációja révén szerepet játszik a kóros myocytá hypertrophia, s a következményes myocytá pusztulás kialakulásában is⁽²²⁾. Ezen túlmenően az is bizonyítást nyert, hogy az aldoszteron direkt hatás révén myocardialis és vaszkuláris fibrózist okoz.



1. ábra: A szívelégtelenségben észlelhető fokozott adrenerg stimuláció kedvezőtlen hatásai a kardiovaszkuláris rendszerre

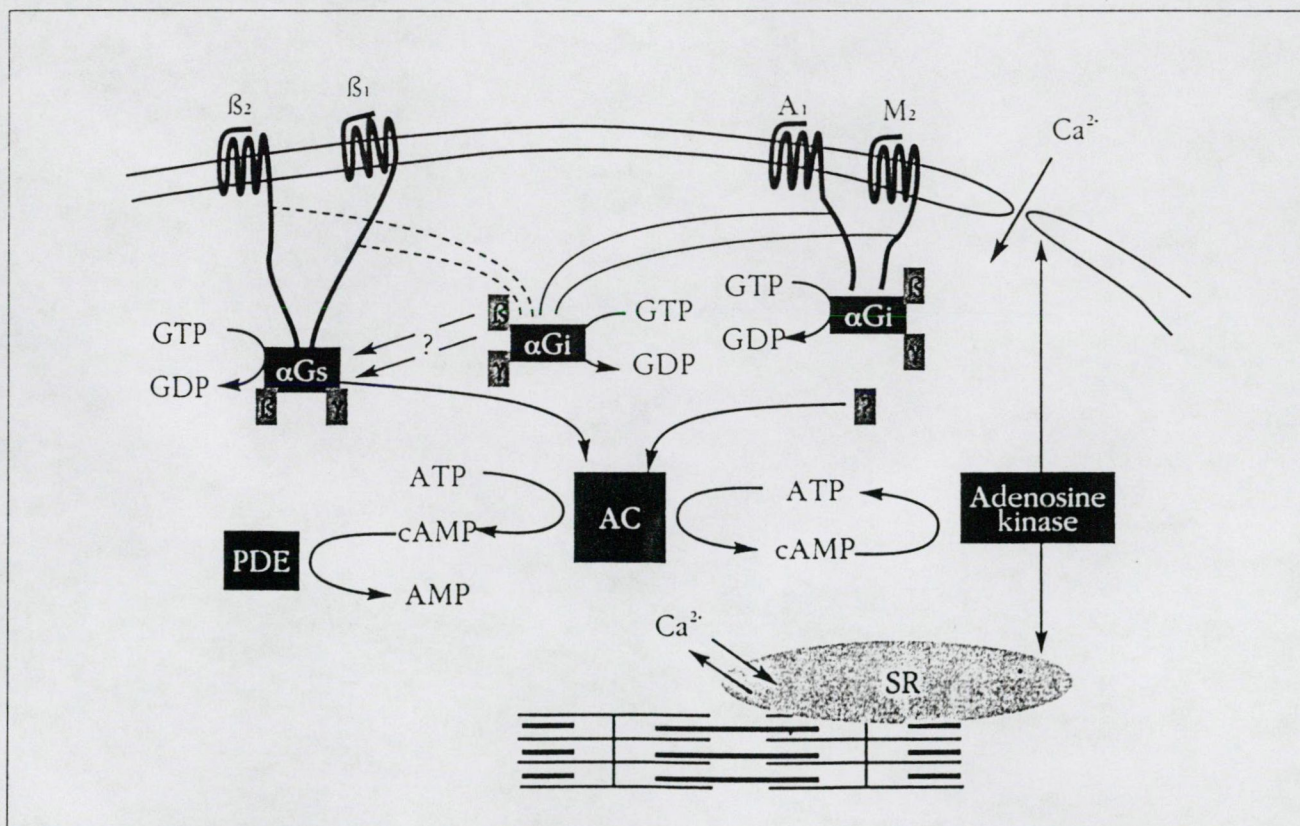
Az adrenerg receptor szabályozás szívelégtelenségben

A szívizomsejtekben a β_1 és β_2 receptorok a G-regulátor proteinek közvetítésével szabályozzák az adenyl cikláz enzim működését, azaz a mindenkori intracelluláris ciklikus adenosin monofoszfát (cAMP) koncentrációt⁽²³⁾, mint ahogy ezt sematikusán a 2. ábra szemlélteti.

Az egészséges szívizomban a béta receptorok mintegy 80%-a a β_1 altípushoz tartozik. A krónikus szívelégtelenség részben a β_1 receptorok számának csökkenéséhez (β_1 downreguláció), részben a béta receptorok és a stimuláló G protein közötti interakció gyengüléséhez (uncoupling) vezet⁽²³⁻²⁸⁾. Mivel ugyanakkor a β_2 receptorok száma változatlan marad, a β_2 : β_1 arány növekszik. Tehát szívelégtelenségben növekszik a β_2 receptorok szerepe a cAMP aktivációjában. Irodalmi adatok szerint a β_1 receptor downreguláció mértéke dilatatív cardiomyopátiában, míg a béta receptor uncoupling inkább ischaemiás szívbetegségben jellemző⁽²⁹⁾.

A β_1 receptorok esetében megfigyelhető downregulatio^(23,26), a β_1 és β_2 receptorokat is érintő uncoupling^(23,27,28), a gátló G-protein mennyiségének növekedése^(27,30,31), a béta adrenerg receptor kináz (BARK) upregulációja (amely a β_1 és β_2 receptorok foszforilációja révén részt vesz a receptor uncoupling folyamatában)⁽³²⁾, valamint az adenil cikláz részben funkcionális, részben mennyiségi downregulációja olyan egymást erősítő faktorok, amelyek a dekompenzált szív kontraktilitásának csökkenéséhez vezetnek.

A szívizom alfa receptorainak döntő többsége α_1 receptor, az α_2 receptorok száma elenyésző. Az α_1 receptorok stimulációja a foszfatidil-inozit inozit trifoszfáttá és diacil-glicerollá történő átalakulását idézi elő. Az inozit trifoszfát a Ca^{++} ionok intracelluláris raktárakból történő felszabadulásához vezet, s ezáltal növeli a kontraktilitást, míg a diacil-glicerol aktiválja a protein kináz C-t, mely részben pozitív inotrop mechanizmusokat mediál, részben proto-oncogén expressio révén mind a szívizomzatban, mind az erekben „kóros sejt növekedést” indít el. Az összes adrenerg receptorokat tekintve az α_1 receptorok az összes kötőhelynek csak mintegy 2-23%-át teszik ki^(33,34). Szívelégtelenségben ez



2. ábra: A béta adrenerg receptor és adenil cikláz komplex hatásai az emberi szívizom sejtmembránján.

az arány ugyan növekszik, de a béta receptorok számát ekkor sem éri el, azaz az alfa receptorok által mediált inotropia jelentősége ekkor sem túl nagy. Az alfa és béta receptorok jelentőségét az 1. táblázat foglalja össze.

A béta receptor blokkolók potenciálisan kedvező hatásai szívelégtelenségben

Szívizom hatások:

A katecholamin toxicitás kivédése:

A béta blokkolók csökkentik a fokozott szimpatikus aktivitás direkt myocytá károsító hatásait. Ez a hatás a béta blokkolók hemodinamikai hatásaitól független.

A szívizom ischaemia csökkentése:

A béta receptor blokkolók képesek a szívizom ischaemia csökkentésére. A csökkent szívfrekvencia önmagában is mérsékli a szívizom oxigén igényét, a diasztolés telődési idő növekedésével pedig javul a coronaria perfúzió mértéke. Szívizom infarktust elszenvedett betegekben is javul a coronaria átáramlás és javul a szívizom oxigenizációja⁴⁴.

Az aritmiák csökkentése:

A fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitás több mechanizmus révén is fokozza az aritmia készséget. Ezek a mechanizmusok a következők: fokozott automatia a szívizomsejtekben, megrövidült szívizom akciós potenciál, a megnövekedett szívfrekvencia és a coronaria

vazokonstrikció okozta szívizom ischaemia. Kísérletes és humán adatok is azt igazolják, hogy a béta receptor blokkád alkalmas a súlyos aritmiák előfordulásának csökkentésére⁴⁵⁻⁴⁶.

Neuroendocrin hatások:

A vese béta₁ receptorainak stimulációja renin kibocsátást és következményesen fokozott mértékű angiotenzin II képződést eredményez. Mindez vasokonstrikciót, preload és afterload növekedést hoz létre. A renális vazokonstrikció további vese perfúziós zavart okoz, ami a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) további stimulációjához vezet. A RAAS fokozott stimulációja a vazokonstrikción túl fokozott víz és sóretenciót okoz, amely ugyancsak a preload növekedését eredményezi. A béta blokkoló kezelés során e kedvezőtlen hatások jelentősen mérséklődnek.

Haemodynamikai hatások:

A kardioszelektív béta blokkolók akut, illetve rövid-távú alkalmazása rendszerint a haemodynamikai paraméterek romlásához vezet. Csökken a bal kamrai ejekciós frakció, emelkedik a pulmonális kapilláris éknyomás, csökken a szisztolés vérnyomás, a pulzus amplitúdó és a pericardium. 3-4 hónapos kezelés után, a béta blokkolók kedvező, közvetlenül a myokardiumra gyakorolt hatásainak kifejlődését követően már kedvező haemodynamikai változásokat észlelhetünk.

Más a helyzet a vazodilatátor hatású béta blokkolókkal, pl a carvedilollal. E szerek esetében ugyanis, éppen a

I. SZ. TÁBLÁZAT AZ ALFA ÉS BÉTA ADRENERG RECEPTOROK INGERLÉSÉNEK KARDIOVASZKULÁRIS, NEUROENDOKRIN ÉS METABOLIKUS HATÁSAI

	Kardiális	Vaszkuláris	Neuroendokrin	Metabolikus
α_1	Minimális kontraktilitás fokozódás	Vénás és artériás konstrikció	Renális renin felszabadulás serkentés arteriolás konstrikció révén	-
α_2	Elektrofiziológiai hatások	Vénás és artériás konstrikció (kevésbé potens, mint az α_1)	Noradrenalin felszabadulás gátlása	A β_1 stimuláció hatását ellensúlyozza
β_1	Fokozott <ul style="list-style-type: none"> • szívfrekvencia • kontraktilitás • ingerlékenység • hipertrófia 	-	Renin felszabadulás serkentése	<ul style="list-style-type: none"> • Lipolízis • Vérlemezke aggregáció
β_2	Mint a β_1 , de kevésbé potens	Koronária és vázizom artériás dilatáció	-	Glikogenolízis

vazodilatátor sajátság miatt, a kezdeti, kifejezetten negatív haemodinamikai változás elmaradhat.

A metoprolol hatása szívelégtelenségben

A metoprolol 1975-ben került bevezetésre a klinikai gyakorlatba, s azóta az egyik leggyakrabban vizsgált és leggyakrabban alkalmazott béta blokkolóvá vált. A szívelégtelenségben történő béta blokkoló vizsgálatok során is az egyik, ha nem a leggyakrabban tanulmányozott szer.

Az első ilyen vonatkozású magyar vizsgálatok is metoprolollal történtek^[39]. Napjainkban jelentőségét különösen növeli az a tény, hogy a carvedilol^[40] és a bisoprolol^[41] mellett a metoprolol^[42] az a béta blokkoló, amelyről nagy, randomizált, multicentrikus, placebo-kontrolált, kettős vak vizsgálatban igazolódott, hogy a szívelégtelenség tüneteinek csökkentésén, a megfelelő bal kamra funkciók paraméterek javításán túl képes pozitívan befolyásolni e betegek túlélését.

Éppen ezért tartjuk indokoltnak a metoprolol hatásainak, s a szerrel szívelégtelenségben nyert tapasztalatoknak a tematikus ismertetését.

A metoprolol béta₁ receptor szelektív, lipofil sajátságú, inverz agonista jelleggel bíró, ISA tulajdonsággal nem rendelkező béta blokkoló szer.

A metoprolol szívízomra gyakorolt hatásai megegyeznek a béta blokkolók ismert kedvező hatásaival.

– Igazolt, hogy a metoprolol szívelégtelenségben szenvedő

betegeken még konstans szívfrekvencia, vagy pace-maker ingerlés mellett is képes a szívízom oxigén igényét csökkenteni^[43].

– A metoprolol antiaritmias hatása jól ismert mind az ischaemias szívbetegség^[44,45], mind a krónikus szívelégtelenség^[42] vonatkozásában. A szer kiemelkedő antiaritmias hatásának hátterében újabb irodalmi adatok^[46-48] a lipofil sajátság, s ennek következtében a központi idegrendszeri penetráció jelentőségét hangsúlyozzák.

– A metoprolol és valamennyi kardioszelektív béta blokkoló sajátsága, hogy a krónikus szívelégtelenségben downregulált béta₁ receptor populációt upregulálják, s a béta receptorok „receptor uncoupling” következtében lecsökkent válaszkészségét helyreállítják. A helyreállított adrenerg válaszkészségnek is szerepe lehet a metoprolol terhelési kapacitást javító hatásában^[49,50].

A metoprolol neuroendokrin hatásait illetően egyértelműen igazolt, hogy csökkenti a plazma renin aktivitást^[51]. A szer plazma, illetve coronaria sinus noradrenalin szintre gyakorolt hatására vonatkozóan azonban egyelőre ellentmondó adataink vannak^[52-54].

A krónikus metoprolol kezelés haemodinamikai hatásait a Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) vizsgálat^[55] eredményeinek bemutatásával tekintjük át (2. táblázat).

Tartós metoprolol kezelés során csökken a szívfrekvencia, átmeneti csökkenés után emelkedik a szisztolés vérnyomás, csökken a jobb pitvari és a pulmonális kapilláris éknyomás, javul a szívindex, a verőterfogati index és a verőmunka index, valamint a bal kamra funkció javulását követően csökken a szisztémás vaszkuláris rezisztencia.

II. TÁBLÁZAT ALAPVETŐ HAEMODINAMIKAI VÁLTOZÁSOK 6 HÓNAPOS METOPROLOL KEZELÉS SORÁN (WAAGSTEIN ÉS MTSAI, MDC TRIAL (49))

	Placebo (n=73)		Metoprolol (n=74)		P
	Kiindulás	6 hónap	Kiindulás	6 hónap	
Szívfrekvencia (1/perc)	90 ± 19,0	84 ± 17,0	90 ± 19,0	75 ± 14,0	0,0004
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	119 ± 18,0	121 ± 17,0	119 ± 15,0	128 ± 23,0	0,03
Jobb pitvari nyomás (Hgmm)	5,2 ± 4,9	5,7 ± 5,1	5,2 ± 3,9	4,5 ± 3,8	0,09
Átlagos PCW nyomás (Hgmm)	15,5 ± 9,1	14,4 ± 10,3	16,4 ± 9,2	10,6 ± 7,5	0,01
Shívindex (1/perc/m ²)	2,7 ± 1,0	2,7 ± 1,0	2,5 ± 0,8	2,8 ± 1,0	0,05
Verőterfogati index (ml/ütés/m ²)	31 ± 12,0	35 ± 16,0	30 ± 12,0	38 ± 13,0	0,01
Verőmunka index (g.m/m ²)	32 ± 13,0	35 ± 19,0	30 ± 14,0	42 ± 19,0	0,002
Szisztémás vaszkuláris rezisztencia (dyne.s/cm ⁵)	1358 ± 512	1365 ± 518	1426 ± 507,0	1310 ± 518,0	0,22

Ezen túlmenően átmeneti romlás után javul a bal kamrai ejekciós frakció, amely kezdetben változatlan végdiasztolés volumen mellett a végszisztolés volumen csökkenésének a következménye (kb. 3 hónapos kezelés után). További (kb. 18 hónapos) metoprolol adás után a végszisztolés volumen csökkenése mellett a végdiasztolés volumen csökkenése is bekövetkezik (pozitív remodelizációs hatás)⁵⁵.

A szívelégtelenségben alkalmazott metoprolol túlélési vizsgálatainak eredményei

A legelső szívelégtelenségben végzett túlélési vizsgálat a metoprolol hatását vizsgálta, s eredményeit 1979-ben publikálták Swedberg és mtsai.⁵⁶ Ez a tanulmány már ekkor a szívelégtelenségben alkalmazott béta blokkoló kutatás kezdetén a metoprolol kedvező túlélési hatását bizonyította, bár a vizsgálat nem volt a mai modern elvárásoknak megfelelő – 24 beteg adatait értékelték, s retrospektív kontroll csoportot alkalmaztak – mégis nagy jelentősége volt, mert a legnagyobb szkepticizmus időszakában új lendületet adott a további kutatásoknak. Az első igazán jól szervezett, nagy, multicentrikus, placebo kontrollált, kettős vak, randomizált túlélési vizsgálat szintén metoprolollal történt. A Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) trial-ben⁵⁷ egy statisztikailag szignifikáns mértéket el nem érő kedvező trend volt megfigyelhető a kombinált végpont (halálozás + szívtranszplantáció szükségessége) vonatkozásában ($P = 0,058$, rizikó csökkenés: 34 %). Ebben a tanulmányban a halálozás tekintetében nem volt lényeges különbség a két vizsgált csoport között. A vizsgálatban 383 dilatatív kardiomiopátiában szenvedő beteg vett részt.

A metoprolol vonatkozásában áttörő sikert a közelmúltban a pozitív túlélési hatás miatt a tervezett határidő előtt befejezett MERIT-HF study¹² hozott. A tanulmány 3991 szisztolés szívelégtelenségben szenvedő betegen 34 %-os mortalitás csökkenést igazolt, amely részben a hirtelen halál, részben a progresszív szívelégtelenség miatt bekövetkezett halálozás csökkenéséből adódott. A mortalitás csökkenés minden vizsgált alcsoportban (ischaemias szívbetegség, hypertonia, diabetesz) egyaránt érvényesült.

Mi az üzenete a szívelégtelenségben metoprolollal végzett túlélési vizsgálatoknak?

– Nagy dózisú metoprolol kezelést kell alkalmazni.

– Biztosítani kell a béta receptorok minél teljesebb lefedettségét a nap 24 óráján keresztül.

Feltételezhető hogy ha a rövid hatástartamú kardioszelektív szereket megfelelően, tehát nagy dózisban, s kellő gyakorisággal – a minél tökéletesebb receptor lefedettség elérése céljából – alkalmazzuk, hasonló a túlélés vonatkozásában is kedvező hatások érhetők el, mint a hosszú hatástartamú szerekkel.

Általános elvek a béta receptor blokkolók szívelégtelenségben történő alkalmazásakor

A nagy prospektív, randomizált vizsgálatokból kiderült, hogy a béta receptor kezelést a betegek jól tolerálják^{10,11}. Fontos azonban szem előtt tartani azt az alapszabályt, hogy szívelégtelenségben a béta blokkoló kezelést minden esetben kis dózissal kell kezdeni, s ezt lassan, folyamatosan, a beteget szorosán obszerválva kell titrálni a nagy tanulmányokban ismertetett céldózisig, vagy az adott beteg esetében elérhető maximális dózisig. A metoprolol esetében tanácsos a kezelést napi $2 \times 5 - 3 \times 5$, vagy $2 \times 10 - 3 \times 10$ mg-os dózissal, és rövid hatású szer alkalmazásával kezdeni. A szer dózisát csak akkor nem szabad tovább emelni, ha a beteg szisztolés vérnyomása 80-90 Hgmm alá, szívfrekvenciája 50-60/perc alá csökken, illetve ha progresszív szívelégtelenség tüneteit észleljük. Tudni kell, hogy a kezelés első egy-két hónapjában a betegek klinikai tünetei fokozódhatnak, bal kamra funkciós paramétereik romolhatnak. Ezt a nehéz időszakot kellő türelemmel, s a betegek megfelelő psyches vezetésével át kell és át lehet hidalni.

Az elérendő cél dózis a rövid hatástartamú metoprolol esetében 3×50 mg.

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a kardioszelektív béta receptor blokkoló, metoprolol, bevezetése a szívelégtelenség NYHA II és III fázisában az alkalmazott ACE gátló, diuretikum és esetleg digitális kezelés mellett a dózis titrálását kellő gondossággal és körültekintéssel végezve a betegek mintegy 90 %-ban kivitelezhető. A szer alkalmazása során a szívelégtelenségre jellemző fokozott szimpatikus aktivitás visszaszorítható, ami a

szívelégtelenség klinikai tüneteinek enyhülését, a bal kamra funkció javulását, a betegek terhelhetőségének fokozódását és a túlélés javulását eredményezi.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Ahlquist RP: A study of adrenotropic receptors. *Amer. J. Physiol.* 153:586-600, 1948
2. Waagstein F, Hjalmarson A, Wasir HS: Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effect of prazosin. *Br. Heart J.* 36:1109, 1974
3. Topol EJ: Textbook of Interventional Cardiology. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1994
4. Braunwald E: Heart Disease. 5th ed. Saunders Co, Philadelphia, 1997
5. Cohn JN, Levine B, Olivari MT és mtsai: Plasma noradrenaline as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 311:819-823, 1984
6. Francis GS, Cohn JN, Johnson G és mtsai: Plasma norepinephrine, plasma renin activity and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II follow-up. *Circulation* 87(Suppl VI):40-48, 1993
7. Gupta RC, Shimoyama H, Tanimura M, Nair R, Lesch M, Sabbah HN: SR Ca^{2+} -ATPase activity and expression in ventricular myocardium of dogs with heart failure. *Am. J. Physiol.* 273: H112-H118, 1997
8. Gupta RC, Shimoyama H, Tanimura M, Shevlyagin S, Lesch M, Goldstein S, Sabbah HN: Left ventricular sarcoplasmic reticulum calcium uptake, phospholamban and calcium ATPase are reduced in dogs with heart failure (abs.). *J. Heart Failure* 4: 31, 1997
9. Benjamin IJ, Jalil JE, Tan LB, Cho K, Weber KT, Clark WA: Isoproterenol induced myocardial fibrosis in relation to myocyte necrosis. *Circ. Res.* 65: 657-670, 1989
10. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper GV: Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 24: 549-564, 1992
11. Tan LB, Benjamin IJ, Clark WA: β -adrenergic receptor desensitization may serve a cardioprotective role. *Cardiovasc. Res.* 26: 608-614, 1992
12. Orrenius S, McConkey DJ, Bellomo G, Nicotera P: Role of Ca^{2+} in toxic cell killing. *Trends Pharmacol. Sci.* 10: 281-285, 1989
13. Tanaka M, Ito H, Adachi S, Akimoto H, Nishikawa T, Kasajima T, Marumo F, Hiroe M: Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ. Res.* 75: 126-133, 1994
14. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS: Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of β -adrenergic pathway. *Circulation* 98: 1329-1334, 1998
15. Lommi J, Kupari M, Yki-Jarvinen H: Free fatty acid kinetics and oxidation in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 81: 45-50, 1998
16. From AHL: Should manipulation of myocardial substrate utilization patterns be a component of the congestive heart failure therapeutic paradigm? *J. Card. Failure* 4: 127-129, 1998
17. Wahr DW, Swedberg K, Rabbino M és mtsai: Intravenous and oral prenatol in congestive heart failure. Effects on systemic and coronary hemodynamics and myocardial catecholamine balance. *Am. J. Med.* 76:999-1005
18. Hasenfuss G, Holubarsch C, Blanchard EM: Influence of isoproterenol on myocardial energetics: experimental and clinical investigations. *Basic Research Cardiol.* 84(Suppl 1): 147-155, 1989
19. Anversa P, Ricci R, Olivetti G: Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 7:1140-1149, 1986
20. Cleland JGF, Dargie HG: Arrhythmias, catecholamines and elec-

trolytes. *Am. J. Cardiol.* 62:55A-62A, 1988

21. Epstein SE, Braunwald E: The effect of beta adrenergic blockade on patterns of urinary sodium excretion: studies in normal subjects and in patients with heart disease. *Ann. Intern. Med.* 75:20-28, 1966
22. Tan LB, Jalil JE, Pick R, és mtsai: Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ. Res.* 69:1185-1195, 1991
23. Bristow MR: Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 22: 61A-71A, 1993
24. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL és mtsai: Assessment of beta adrenergic receptor pathway in the intact human failing heart: progressive receptor downregulation and subsensitivity of agonist response. *Circulation* 74:1290-1302, 1986
25. Bristow MR, Herschberger RE, Port JD és mtsai: Beta adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 82(Suppl-1):12-25, 1990
26. Brodde OE, Schnler S, Kretsch R, és mtsai: Regional distribution of beta-adrenoreceptors in the human heart: coexistence of functional beta-1 and beta-2 adrenoreceptors in both atria and ventricles in severe congestive cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 8: 1235-42, 1986
27. Bristow MR: Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am. J. Cardiol.* 80: 26L-40L, 1997
28. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Larrabee P, Skerl L, Klein JW, Anderson FL, Murray J, Mestroni L, Karwande SV: β -adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local, rather than systemic mechanism. *J. Clin. Invest.* 89: 803-815, 1992
29. Bristow MR, Anderson FL, Port JD és mtsai: Differences in β -adrenergic neuroeffector mechanism in ischemic versus dilated cardiomyopathy. *Circulation* 84: 1024-39, 1991
30. Feldman AM, Gates AE, Veazey WB és mtsai: Increase in the Mr 40,000 pertussis toxin substrate (G protein) in the failing human heart. *J. Clin. Invest.* 82:189-197, 1988
31. Neumann J, Schmitz W, Scholz H, és mtsai: Increase in myocardial Gi-proteins in heart failure. *Lancet* 22: 936-7, 1988
32. Ungerer M, Böhm M, Elce JS, Erdman E, Lohse MJ: Altered expression of β -adrenergic receptor kinase and beta-1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation* 87:454-463, 1993
33. Vago T, Bevilacqua M, Norbiato G és mtsai: Identification of α -adrenergic receptors on sarcolemma from normal subjects and patients with dilated cardiomyopathy: characteristics and linkage to GTP-binding protein. *Circ. Res.* 12: 357-64, 1988
34. Böhm M, Diet F, Feiler G és mtsai: α -Adrenoreceptors and α -adrenoreceptor mediated positive inotropic effects in failing human myocardium. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 12: 357-64, 1988
35. Frishman WH, Lazar EJ: Reduction of mortality, sudden death and non-fatal reinfarction with beta adrenergic blockers in survivors of acute myocardial infarction: a new hypothesis regarding the cardioprotective action of beta-adrenergic blockade. *Am. J. Cardiol.* 66:66G-70G, 1990
36. Anderson JL, Rodier HE, Green LS: Comparative effects of beta-adrenergic blocking drugs on experimental ventricular fibrillation threshold. *Am. J. Cardiol.* 51:1196-1202, 1983
37. Rydén L, Ariniego R, Arnman K, és mtsai: A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 308:614-618, 1983
38. Furberg CD, Morton Hawkins C, Lichstein E, for the Beta-Blocker Heart Attack Trial Study Group: Effect of propranolol in postinfarction patients with mechanical or electrical complications. *Circulation* 69:761-765, 1984
39. Dékány M, Nyolczas N, Fiók J, Vándor L, Sereg M, Balogh I: Metoprolol kezelés dilatatív cardiomyopathiában. *Legis Medicinæ* 18: 1290-1299, 1991
40. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH: for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Eng. J. Med.* 334: 1349-55, 1996

41. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 353: 9-13, 1999
42. MERIT HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353: 2001-07, 1999
43. Andersson B, Lomsby M, Waagstein F: The link between acute haemodynamic adrenergic beta-blockade and long term effects in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 14:1375, 1993
44. Dellsperger KC, Martins JB, Clothier JL, Marcus ML. Incidence of sudden death associated with coronary artery occlusion in dogs with hypertension and left ventricular hypertrophy is reduced by chronic β -adrenergic blockade. *Circulation*. 82: 941-950, 1990
45. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J és mtsai: Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*. 2: 823-827, 1981
46. Parker GW, Michael LH, Hartley CJ, Skinner JE, Entman ML: Central beta-adrenergic mechanisms may modulate ischaemic ventricular fibrillation in pigs. *Circ. Res.* 66: 259-270, 1990
47. Ablad B, Bjurö T, Björkman JA, Edström T, Olsson G: Role of central nervous beta-adrenoceptors in the prevention of ventricular fibrillation through augmentation of cardiac vagal tone (abs.) *J. Am. Coll. Cardiol.* 17 (suppl.): 165, 1991
48. Hjalmarson A: Prevention of sudden cardiac death with beta blockers. *Clin. Cardiol.* 22 (suppl.V): V11-V15, 1999
49. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A, for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342: 1441-6, 1993
50. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R. és mtsai: Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, 72: 536-546, 1985
51. Currie PJ, Kelly MJ, McKenzie A és mtsai: Oral beta adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 3:203-209, 1984
52. Nemanich JW, Veith RC, Abrass IB, Stratton JR: Effects of metoprolol on rest and exercise cardiac function and plasma catecholamines in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 66: 843-848, 1990
53. Andersson B, Blomström-Lundquist C, Hedner T, Waagstein F: Exercise haemodynamics and myocardial metabolism during long-term beta adrenergic blockade in severe heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 18: 1059-1066, 1991
54. Andersson B, Caidhal K, Waagstein F: Diastolic transmitral flow in dilated cardiomyopathy following long-term beta-blockade treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 340A, 1994
55. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ: Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure with beta-adrenergic blockade. *J. Am. Coll. Cardiol.* 25: 1154-1161, 1995.
56. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I: Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta receptor blockade. *Lancet* 1: 1374-1376, 1979

SEMMELENS EGYETLEN
EGESZSÉGTUDOMÁNYI KÖZ-
Kardiológiai és Belgyógyászati Klinika 117
.....
kötet szám